



Medizinische Genomsequenzierung: Warum Deutschland nicht länger abseits stehen darf

Hans-Hilger Ropers

- › Die Gesamtgenomsequenzierung (Whole Genome Sequencing, WGS) erlaubt die Erkennung nahezu aller Veränderungen im menschlichen Genom. Für die Diagnose von seltenen Krankheiten, die überwiegend auf Defekte einzelner Gene zurückgehen, ist sie von großer Bedeutung, ebenso wie für die Tumordiagnostik und die Aufklärung bisher unbekannter genetischer Krankheitsursachen.
- › Nach 6-jähriger Erprobung im Rahmen eines 100.000 Genome umfassenden Pilotprojekts hat England die WGS jüngst in die genetische Routinediagnostik eingeführt, mit dem Ziel, die dabei anfallenden großen Datenmengen für die Verbesserung der genetischen Krankenversorgung und die Entwicklung neuer Medikamente zu nutzen. Genommedizin-Programme anderer führender Industrieländer wie Frankreich, den USA und China zielen in dieselbe Richtung.
- › Deutschland hinkt dieser Entwicklung in großem Abstand hinterher, mit erheblichen Nachteilen für Patienten, Forschung und Wirtschaft. Deshalb wird empfohlen, die WGS auch in Deutschland einzuführen, im Rahmen eines Genommedizin-Programmes, das sich am englischen Vorbild orientiert und u. a. zur Qualitätssicherung auf wenige universitäre Zentren für seltene Krankheiten konzentriert ist.

Inhaltsverzeichnis

Einführung	2
Genomsequenzierung:	
unentbehrlich für die Krankenversorgung und als Innovationsmotor	3
Deutschland, ein genommedizinisches Entwicklungsland	4
Plädoyer für die Einführung der WGS als universellen genetischen Test	5
Organisatorische und logistische Aspekte	6
Ein Systemwechsel ohne Mehrkosten	7
Impressum	9

Einführung

Die Entwicklung der Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung (HDS) hat die Erforschung des menschlichen Genoms und die Aufklärung der Funktion menschlicher Gene enorm erleichtert und beschleunigt. Innerhalb weniger Jahre sind die Kosten für die Sequenzierung eines menschlichen Genoms von ca. 500 Millionen US-Dollar auf ca. 1.000 US-Dollar gesunken, und die bereits verfügbaren Methoden werden eine weitere Kostensenkung auf ca. 100 US-Dollar erlauben.

Für die Aufklärung der molekularen Ursachen genetisch bedingter Krankheiten bedeutete die Einführung der HDS eine Revolution, da sie die Sequenzierung aller unentbehrlich für menschlichen Gene (Whole Exome Sequencing, WES) und sogar ganzer Genome (Whole Genome Sequencing, WGS) ermöglicht. Dass heute krankheitsverursachende Mutationen in über 4.000 der 20.000 Protein-kodierenden menschlichen Genen bekannt sind und jedes Jahr ca. 200 weitere genetische Krankheitsursachen identifiziert werden, verdanken wir in erster Linie dieser neuen Technologie. Die Krebsforschung hat von der Einführung der HDS in vergleichbarem Umfang profitiert, nicht hingegen die seit den 1990er Jahren massiv propagierte Suche nach häufigen genetischen Risikofaktoren für Volkskrankheiten, weil es für die meisten dieser Krankheiten keine für die Diagnose brauchbaren genetischen Marker gibt – und für viele Krankheiten nicht geben kann.¹

Für die Krankenversorgung kommt den Defekten einzelner Gene große Bedeutung zu, da solche monogenen Krankheiten für ca. 80 Prozent aller sogenannten „Seltene Krankheiten“ verantwortlich sind und oft zu lebenslanger Behinderung führen; etwa 4 Prozent der Bevölkerung dürften davon betroffen sein². Nach neuen Studien kann man mithilfe der WGS bei etwa der Hälfte aller Patienten mit Verdacht auf genetisch bedingte Entwicklungsstörungen kausale Mutationen in bekannten krankheitsassoziierten Genen finden. Angesichts der noch vor wenigen Jahren extrem niedrigen diagnostischen Aufklärungsrate und der daraus resultierenden langjährigen Odyssee betroffener Patienten und Familien von Arzt zu Arzt ist der Fortschritt auf diesem Sektor spektakulär. Daher ist es kaum vertretbar, betroffenen Patienten und Familien den Zugang zu diesen neuen diagnostischen Methoden vorzuenthalten.

Vorreiter auf diesem Gebiet war das im Jahre 2012 initiierte „Genomics England Project“ der englischen Regierung, welches die Sequenzierung von 100.000 Genomen vorsah und sich – nach einer Orientierungsphase – ganz auf seltene Krankheiten und Krebs konzentrierte. Bis September 2018 wurden bereits über 81.000 Genome sequenziert, über 64.000 zur Untersuchung seltener Krankheiten und fast 17.000 zur Untersuchung von Tumoren. Aufgrund des Erfolgs dieses Projekts hat der National Health Service (NHS) des Vereinigten Königreichs

Hochdurchsatz-DNA-
Sequenzierung

Genetische
Krankheitsursachen

England

beschlossen, die WGS ab Oktober 2018 im Rahmen der genetischen Routinediagnostik landesweit einzuführen, wie unten ausgeführt³.

Im Jahre 2014 hat die französische Regierung mit „France Médecine Génomique 2025“ ein analoges Projekt aufgelegt, das im Jahre 2017 inauguriert wurde. Ein erklärtes Ziel des französischen Programms ist die Einführung der medizinischen Genomsequenzierung für alle betroffenen Personen innerhalb der kommenden sieben Jahre. Bis dahin sollen in Frankreich 12 Sequenzierungsplattformen etabliert und eine zentrale Datenbank für die Analyse der Daten und die diagnostische Auswertung geschaffen werden; Evaluations-, Referenz- und Innovationszentren sollen aufgebaut und schließlich die Forschung durch Gründung eines nationalen Zentrums für Genommedizin vorangetrieben werden, das auch für die industrielle und kommerzielle Verwertung wissenschaftlicher und technischer Innovationen zuständig sein soll.

Frankreich

Noch ambitionierter ist das im Jahre 2015 gestartete „Precision Medicine Program“ der Vereinigten Staaten, dessen auf die Krebsbekämpfung fokussierter Abschnitt bereits mit dem früheren „Moonshot Program“ der US-Regierung verglichen wurde, während das im Juni 2018 gestartete „All of Us“-Projekt die Genomsequenzierung bei eine Million Freiwilligen bezweckt. Auch die European Alliance for Personalized Medicine (EAPM) will im Verbund von 13 Ländern bis 2022 mindestens eine Million Genome sequenzieren – ohne Beteiligung Deutschlands, das damit hinter nahezu alle west- und mitteleuropäischen Staaten zurückgefallen ist⁴. Vor zwei Jahren hat auch China ein eigenes „Precision Medicine Program“ mit einem Budget von 9,2 Milliarden US-Dollar und einer Laufzeit von 15 Jahren auf den Weg gebracht. Das erklärte Ziel dieses Vorhabens ist es, China in diesem Sektor zur weltweit führenden Nation zu machen.

USA und China

Genomsequenzierung: unentbehrlich für die Krankenversorgung und als Innovationsmotor

All diesen Initiativen gemein ist die Einsicht, dass die Genomsequenzierung für die Verbesserung der Krankenversorgung und insbesondere für die Diagnostik, die Prävention und Behandlung von Krankheiten unentbehrlich ist, und dass die Sequenzierung einer möglichst großen Zahl von Genomen Kranker, aber auch Gesunder erforderlich ist, um Aufschlüsse über die pathogenetische Relevanz von Veränderungen im menschlichen Genom zu gewinnen. Als Treiber technischer Innovationen, neuer molekularbiologischer Methoden und neuer Verfahren für die Verarbeitung und Analyse großer Datenmengen ist die Genomsequenzierung zudem ein wichtiger Wirtschaftsfaktor geworden, insbesondere in Ländern, die sich auf diesem Gebiet frühzeitig engagiert haben.

Innovationstreiber

Von der englischen Firma Solexa (jetzt Teil von Illumina, USA) wurde das heute weltweit dominierende HDS-Verfahren entwickelt, und die Firma Oxford Nanopore ist bei der Entwicklung noch effizienterer Sequenziersysteme an vorderster Front. Neben dem Weltmarktführer Illumina gibt es im Südwesten der USA eine Vielzahl höchst innovativer Firmen, die in diesem oder verwandten Sektoren tätig sind, wie Complete Genomics (jetzt in chinesischer Hand), Pacific Biosciences und Edico, der Marktführer bei der automatischen Verarbeitung und Analyse von Genomsequenzen. Auch bei der klinischen Einführung der HGS sind die USA, England und China führend, neben den Niederlanden, wo seit Kurzem bereits ein staatlich gefördertes Pilotprojekt zur Implementierung der Genomsequenzierung als diagnostischem Eingangstest bei pädiatrischen Patienten existiert.

Nach dem vorhersehbaren Scheitern der Suche nach diagnostisch relevanten DNA-Markern für häufige Krankheiten⁵ haben sich die meisten Firmen neu aufgestellt. Neben der Krebsforschung interessieren sich viele dieser Firmen jetzt für monogene Krankheiten. Die Aufklärung der Funktion dieser Gene hat bereits zur Entwicklung neuer Medikamente geführt, die auch für die Therapie häufiger Krankheiten eingesetzt werden⁶. Die Identifizierung möglichst aller krankheitsverursachenden Gendefekte ist nicht nur Voraussetzung für die weitere Verbesserung der genetischen Diagnostik, sondern auch für die Therapie; nach englischen und amerikanischen Daten hat die WGS für fast ein Viertel aller untersuchten Patienten therapeutische Konsequenzen⁷.

Krebs und Seltene
Krankheiten

Auch wenn die Genomsequenzierung heute bereits bei ca. 50 Prozent aller Kinder mit Verdacht auf genetisch bedingte Entwicklungsstörungen eine molekulare Diagnose erlaubt⁸, sind pathogene Mutationen erst für ca. 4.000 der ca. 20.000 menschlichen Gene bekannt. In der klinischen Diagnostik werden seltene Genmutationen erst dann als sicher pathogen eingestuft, wenn sie bei mehreren Patienten mit übereinstimmenden Krankheitsbildern assoziiert sind. Dies trifft bisher erst auf 0,4 Prozent aller möglichen Austausche von DNA-Bausteinen in menschlichen Genen zu⁹. Die Identifizierung sämtlicher genetischer Krankheitsursachen und Risikofaktoren ist daher eine Herkulesaufgabe, welche die Forschung noch jahrzehntelang beschäftigen wird. Sie ist für das Verständnis des menschlichen Genoms und für die Krankenversorgung von größter Wichtigkeit.

Herkulesaufgabe für
die Forschung

Deutschland, ein genommedizinisches Entwicklungsland

Abgesehen von der Krebsforschung, für die unser Land im internationalen Vergleich gut aufgestellt ist (s. u.), hat sich Deutschland auf dem Gebiet der Genommedizin bisher nicht nennenswert engagiert, im Gegensatz zu vielen Ländern der EU, den USA, Kanada und China. Die Humangenetik, international eine Leitdisziplin im Bereich der Lebenswissenschaften, spielt in Deutschland nur eine Nebenrolle; die meisten universitären Institute sind zu klein und schlecht ausgestattet, um die enormen Möglichkeiten der humangenetischen Forschung zu nutzen und gleichzeitig ihren Verpflichtungen in der Krankenversorgung nachzukommen. Mehrere Humangenetik-Institute wurden sogar geschlossen (wie an den Universitäten Frankfurt und Bremen) oder sind von der Schließung bedroht. Parallel dazu hat jedoch der diagnostische und der Beratungsbedarf im Bereich der klinischen Genetik enorm zugenommen.

Humangenetik in
Deutschland

Niedergelassene Humangenetiker führen in Deutschland einen Großteil der genetischen Beratungen durch und geben die meisten Untersuchungen zum Ausschluss genetischer Defekte in Auftrag. Wegen der Vielzahl derartiger Störungen ist es jedoch selbst für klinisch-genetische Experten mit langjähriger Erfahrung unmöglich, alle genetisch bedingten Krankheiten zu kennen und zu erkennen. Niedergelassene Genetiker sind damit erst recht überfordert. Diese Tatsache und die Beobachtung, dass bei ca. der Hälfte aller untersuchten Patienten der grundlegende Gendefekt noch immer unbekannt ist, sprechen dafür, die genetische Krankenversorgung an großen Zentren mit entsprechender personeller und apparativer Infrastruktur und eigener Forschungskapazität zu bündeln, nach dem Beispiel anderer europäischer Länder wie z. B. Großbritannien und den Niederlanden, die aufgrund der engen Verzahnung von genetischer Forschung und Krankenversorgung inzwischen auf beiden Gebieten weltweit führend sind.

In Deutschland wurde erst aufgrund einer europäischen Weisung das „Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen“ (NAMSE) gegründet, als erster Schritt zur Behebung der eklatanten medizinischen Unterversorgung von Menschen mit seltenen,

ganz überwiegend monogenen Krankheiten. Einzelne Vorschläge des vor fünf Jahren aufgestellten NAMSE-Aktionsplans werden seit kurzem umgesetzt, darunter ein Pilotprojekt zur Einführung der WES an vier universitären Zentren für seltene Krankheiten, welches über den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) finanziert wird¹⁰. Mit abschliessenden Ergebnissen ist jedoch erst im Jahre 2021 zu rechnen, und Initiativen zur Einführung der WGS im Bereich der genetischen Diagnostik sind nicht in Sicht.

Für die Tumorforschung ist die Genomsequenzierung genauso wichtig wie für die Erforschung der genetischen Ursachen seltener monogener Krankheiten. Mit dem erfolgreichen, über die Helmholtz-Gemeinschaft zu 90 Prozent BMBF-finanzierten Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), anderen nichtuniversitären Einrichtungen und der universitären Krebsforschung ist Deutschland auf diesem Gebiet international gut aufgestellt¹¹. Zudem hat die Bundesforschungsministerin jüngst angekündigt, als Teil ihrer Hightech-Strategie im kommenden Jahr die nationale Dekade gegen den Krebs auszurufen¹², was die internationale Konkurrenzfähigkeit der deutschen Tumorforschung zusätzlich verstärken dürfte.

Um so überraschender ist es, dass die medizinische Genomsequenzierung und die Aufklärung, Diagnose und Therapie Seltener Krankheiten als neue Schwerpunkte im Bereich der internationalen Genomforschung und Krankenversorgung in den Plänen des BMBF unerwähnt bleiben, zumal diese Untersuchungen im massgeblichen „Genomics England Program“ einen weitaus größeren Raum einnehmen als die Sequenzierung von Tumoren. Mit der Fokussierung auf häufige Krankheiten werden im Strategie-Papier des BMBF zudem alte, schon seit 2001 verfolgte und früh kritisierte¹³ Konzepte fortgeschrieben, ohne den Wissensfortschritt der vergangenen zwei Jahrzehnte und die internationalen Entwicklungen im Bereich der angewandten Genomforschung angemessen zu berücksichtigen. Daher erscheint es geboten, die Prioritäten der Hightech-Strategie des BMBF bis zum Jahre 2025 im Bereich der biomedizinischen Forschung und Krankenversorgung gründlich zu überdenken, unter besonderer Berücksichtigung der seltenen Krankheiten und der aus ihrer Aufklärung erwachsenden Chancen¹⁴.

Plädoyer für die Einführung der WGS als universellen genetischen Test

Angesichts der enormen Zahl von Sequenzvarianten, die als Risikofaktor für oder Ursache von genetisch bedingten Krankheiten infrage kommen, sind selbst die größten Pilotprojekte wie „Genomics England“ nicht umfangreich genug, um mehr als einen kleinen Bruchteil der pathogenen Genomveränderungen identifizieren zu können¹⁵. Wegen der fehlenden Fokussierung auf Patienten wird auch das Projekt der EAPM, eine Million Genome zu sequenzieren, dafür nicht ausreichen, ebensowenig wie das o. g. „All of Us“-Projekt der USA.

England hat daraus als erstes Land den richtigen Schluß gezogen, die bereits jahrelang erprobte WGS als Standardverfahren in die genetische Routinediagnostik einzuführen, gefolgt von verschiedenen Krankenhäusern in den USA, wie z. B. dem Rady Children's Hospital zusammen mit dem Institute for Genomic Medicine in San Diego (CA)¹⁶. Nach der Einführung der WGS im Raum Stockholm ist Schweden dabei, diese Methode auch in anderen Landesteilen zu implementieren, und verschiedene Länder wie z. B. Frankreich beabsichtigen ebenfalls, die WGS landesweit einzuführen, bis zum Jahre 2025 oder bereits früher. Im Unterschied zur WES, die manche Krankenversicherungen in den USA ihren Versicherten kostenfrei anbieten¹⁷, ist die WGS nicht auf die Erfassung von Sequenzvarianten in proteinkodierenden Abschnitten von Genen beschränkt, sondern sie erlaubt die Erkennung nahezu aller Veränderungen im Erbgut¹⁸. Unlängst ist es gelungen, den Zeitbedarf für die molekulare Diagnose seltener Krankheiten auf deutlich weniger als

Krebsforschung

Politischer Handlungsbedarf

WGS als Routineverfahren

24 Stunden zu reduzieren¹⁹, und es zeichnet sich ab, dass die Kosten für die WGS weiter sinken werden²⁰.

Spätestens seit der Einführung der WGS als diagnostisches Routineverfahren in Großbritannien gibt es auch für Deutschland dazu keine Alternative, wenn man auf dem Gebiet der Genommedizin und Genomforschung international konkurrenzfähig werden und verhindern will, bei der Aufklärung der Pathogenese von Krankheiten, der Entwicklung neuer Medikamente und bei Zukunftsthemen wie dem Umgang mit extrem großen Datenmengen (Big Data) endgültig den Anschluss zu verlieren.

Organisatorische und logistische Aspekte

Bereits die Einführung der WGS als diagnostischen Eingangstest für alle Patienten und Familien mit unklaren psychomotorischen Entwicklungsstörungen böte fast der Hälfte aller Probanden und Familien, die in Deutschland genetische Beratung suchen, eine Chance auf eine eindeutige molekulare Diagnose, und die Aufklärungsrate würde mit der Zahl untersuchter Patienten rasch weiter steigen. Bei ca. 760.000 Neugeborenen pro Jahr²¹ und einer Häufigkeit monogener Störungen von 4 Prozent käme diese Untersuchung für maximal 30.000 Kinder infrage, bei Beschränkung auf unklare psychomotorische Entwicklungsstörungen für höchstens die Hälfte²². Unter der realistischen Annahme, dass nicht alle infrage kommenden Patienten und deren Eltern die WGS in Anspruch nehmen werden, ließe sich dieser Bedarf durch Schaffung von ca. 10 Zentren für Genommedizin decken, analog zu englischen und französischen Bedarfsschätzungen.²³

Ca. 10 Zentren für
Genommedizin

Anders als im französischen Genommedizin-Programm sollte in Deutschland dafür eine personelle und apparative Verstärkung bereits existierender Institute für Humangenetik und universitärer Zentren für seltene Erkrankungen ausreichen, die auch zur Behebung des eklatanten Mangels an humangenetischen Fachärzten und zur Intensivierung und Verbesserung ihrer Ausbildung notwendig ist. Im Hinblick auf die gewachsenen Strukturen im Bereich der genetischen Krankenversorgung wäre es zudem sinnvoll, niedergelassene Fachärzte oder humangenetische Versorgungszentren benachbarten universitären Zentren für medizinische Genomsequenzierung zuzuordnen, ggf. auch als deren Subzentren, um so der besorgniserregenden Konzentration im Bereich der genetischen Krankenversorgung auf wenige kommerzielle Anbieter Einhalt zu gebieten. Diese manifestiert sich in einer Vielzahl von Praxisübernahmen durch immer größere Medizinische Versorgungszentren, die ihrerseits von wenigen ausländischen Kapitalgesellschaften kontrolliert werden.²⁴ Diese Entwicklungen gefährden nicht nur die flächendeckende genetische Krankenversorgung, sondern erhöhen auch das Risiko politischer Einflußnahmen, um die Beschränkung der medizinischen Genomsequenzierung auf wenige ausgewiesene universitäre Zentren aufzuweichen, welche zur Qualitätssicherung, Mengensteuerung und Kostenbegrenzung jedoch unverzichtbar ist²⁵.

Als „Latecomer“ kann Deutschland bei der Realisierung eines nationalen Genommedizinprogramms von den Vorarbeiten und Erfahrungen anderer Länder profitieren, allen voran von England, das auf diesem Gebiet weltweit führend ist und an dem sich daher auch Frankreich bei der Realisierung des o. g. „France Médecine Génomique 2025“-Programms orientiert. Ein beträchtlicher Teil der seit 2012 von „Genomics England“ etablierten Strukturen und Algorithmen zur Generierung und Interpretation der durch Genomsequenzierung anfallenden Sequenzdaten, zum Abgleich mit einheitlich kodierten klinischen Daten und zur Speicherung dieser Daten in einer nationalen Datenbank lassen sich nahezu unverändert übernehmen, ebenso wie die Partnerschaft zwischen Krankenversorgung, akademischer Forschung und

Von anderen lernen

Industrie zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie, aber auch der wissenschaftlichen und kommerziellen Verwertung neuer biomedizinisch relevanter Daten²⁶. Angesichts einer weithin uninformierten, nicht selten skeptischen deutschen Öffentlichkeit sind die englischen Initiativen zur Öffentlichkeitsarbeit, z. B. mithilfe von Social Media, besonders nachahmenswert, ebenso die Programme zur Ausbildungsförderung und zur Nachschulung in für dieses Programm wichtigen Bereichen wie der Informatik und Datenverarbeitung, aber auch der genetischen Krankenversorgung. Ein Abgleich mit den von „Genomics England“ entwickelten methodischen Standards wäre auch für den internationalen Austausch zwischen nationalen Genommedizin-Programmen von großer Bedeutung.

Ein Systemwechsel ohne Mehrkosten

Unter den oben skizzierten Bedingungen dürfte die Realisierung dieser Vorschläge nicht zu einer Kostensteigerung, sondern eher zu einer Verringerung der Kosten für die genetische Diagnostik führen, während die Rate richtiger Diagnosen zunehmen und mit der Anzahl durchgeführter Untersuchungen weiter steigen wird. Das liegt vor allem daran, dass mithilfe der WGS nahezu alle Chromosomenveränderungen sichtbar gemacht werden können, ebenso wie alle potentiell pathogene Veränderungen einzelner DNA-Bausteine, so dass diese Untersuchungen nur einmal im Leben erforderlich sind²⁷. Für betroffene Familien ist der damit verbundene Gewinn an Lebensqualität extrem groß. Daher wird es Zeit, diese neuen Methoden allgemein in die Krankenversorgung einzuführen, damit nicht länger nur die gut Informierten und Begüterten davon profitieren, die weniger auf eine Erstattung der Kosten dieser Untersuchungen durch die Krankenkassen angewiesen sind.

Die rasche Einführung der Genomsequenzierung als diagnostischen Eingangstest für Patienten mit begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer genetisch bedingten Krankheit ist zudem die beste Strategie, um im Bereich der Genommedizin international Anschluss zu gewinnen, ohne dafür hohe Milliardenbeträge für genommedizinische „Moonshot-Projekte“ auszugeben²⁸. Mit seinem Netz aus humangenetischen Instituten und Zentren für seltenen Krankheiten und seiner im Aufbau befindlichen Infrastruktur für Hochdurchsatzsequenzierung²⁹ verfügt Deutschland bereits über wichtige Bausteine zur Realisierung dieses Konzepts. Überdies gehört Deutschland zu den wenigen Ländern, in denen mit der Genpanel-Sequenzierung bereits eine Form der diagnostischen Hochdurchsatzsequenzierung im geltenden Tarifsystem der Krankenkassen erstattungsfähig ist. Eine Fortsetzung der bisherigen Abstinenz auf diesem Sektor wäre mit den mittel- und langfristigen Interessen Deutschlands als Innovations- und Hochtechnologiestandorts nicht vereinbar.

Mehr Lebensqualität
für Betroffene

Anschluss an die
internationale
Entwicklung

- 1 Das gilt z. B. für Autismus, Schizophrenie und alle anderen häufigen Krankheiten, bei denen die Reproduktionsrate erniedrigt und die Häufigkeit von Neumutationen hoch ist.
- 2 Laut EURORDIS (www.eurordis.org) sind ca. 30 Millionen Europäer von seltenen Krankheiten betroffen.
- 3 T. Hubbard, From the 100,000 genomes project to the UK NHS Genome Medicine Service, FEAM Conference on Precision Medicine and Personalized Health, 27. September 2018, Genf.
- 4 Die Unterzeichnung dieses EAPM-Kooperationsabkommens fand am 10. April 2018 in Brüssel statt, unter Beteiligung von Spanien, Italien, Portugal, Schweden, Finnland, Großbritannien und 7 kleineren EU-Ländern.
- 5 S. Ropers, H.H., „In der Genomforschung macht Schröder einen Riesenfehler“, FAZ vom 26.01.2001; Ropers, H.H., „New perspectives for the elucidation of genetic disorders“, *Am J Hum Genet* 2007, 81: 199 – 207; Ropers, H.H. „Späte Einsicht: Die Genomforschung wendet sich seltenen Krankheiten zu“, *Jahrbuch der Max-Planck-Gesellschaft* 2012.
- 6 Zum Beispiel PCSK9-Hemmer zur Behandlung der Hypercholesterinämie.

- 7 S. Vortrag T. Hubbard, Fussnote 3.
- 8 Farnaes, L., et al., "Rapid whole-genome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization", NPJ Genomic Med 2018, 3:10; Gilissen, C. et al., „Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability", Nature 2014, 511: 344 – 347; Lionel, A.C., et al., "Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a first-tier genetic test", Genet Med 2018, 20: 435 – 443.
- 9 The Monarch Initiative, Stand: 2. April 2018; https://archive.monarchinitiative.org/latest/tsv/variant_associations/variant-disease.9606.tsv (letzter Aufruf: 4.10.18).
- 10 Damit ist der G-BA früheren Empfehlungen gefolgt, genomweite diagnostische Tests wie die WES und die noch aussagekräftigere WGS ausschliesslich an ausgewählten universitären Kompetenzzentren zu etablieren und zu vergüten (s. BBAW-Stellungnahme „Neue Sequenzierungstechniken und Konsequenzen für die Krankenversicherung", 2013, <http://www.bbaw.de/publikationen/stellungnahmen-empfehlungen/Stellungnahmen-Gendiagnostik.pdf>); s. dazu auch Ropers, H.H., „Wer hat Deutungshoheit über das Genom?", FAZ vom 22.11.2013.
- 11 Als erstes und bis heute einziges staatlich finanziertes Forschungsinstitut in Deutschland hat das DKFZ bereits im Jahre 2014 Illumina HiSeqX-Geräte zur Höchstdurchsatz-DNS-Sequenzierung installiert, zeitgleich mit anderen führenden Krebsforschungszentren weltweit.
- 12 <https://www.hightech-strategie.de/files/HTS2025.pdf> (letzter Aufruf: 4.10.18).
- 13 S. Fussnote 5.
- 14 Hilfreich wäre auch ein inhaltlicher Vergleich mit dem französischen Strategiepapier „France Médecine Génomique 2025". Inzwischen orientiert sich das französische Vorhaben inhaltlich und organisatorisch weitgehend am englischen Modell und wird auch von dort unterstützt.
- 15 Vor allem gilt dies für die Identifizierung rezessiver Gendefekte, die in Europa und westlichen Industriestaaten relativ selten sind.
- 16 <https://www.rchsd.org/about-us/newsroom/press-releases/rady-childrens-institute-for-genomic-medicine-expands-rapid-whole-genome-sequencing-to-childrens-minnesota/> (letzter Aufruf: 4.10.18).
- 17 <https://www.genomeweb.com/sequencing/geisinger-health-system-launch-free-clinical-exome-sequencing-pilot-predict-disease-risk#.W74UOn0YMhc> (letzter Aufruf: 4.10.18). Dieses Beispiel zeigt, dass sich die WES für die Krankenversicherung offensichtlich rentiert oder jedenfalls keine Mehrkosten verursacht.
- 18 Varianten in repetierten DNS-Abschnitten werden z.Zt. noch nicht sicher erkannt, jedoch läßt sich dieses Problem durch Sequenzierung längerer zusammenhängender DNS-Abschnitte lösen; s. https://en.wikipedia.org/wiki/Third-generation_sequencing (letzter Aufruf: 4.10.18).
- 19 Siehe "Genomics saves lives", New Scientist, 31 March 2018.
- 20 Die jüngste Generation der vom Marktführer Illumina entwickelten HDS-Systeme (NovaSeq TM) soll in naher Zukunft eine Reduktion der Kosten für die WGS auf ca. 100 US-Dollar erlauben (Pressemitteilung vom 09.01.2017; <https://www.illumina.com/company/news-center/press-releases/press-release-details.html?newsid=2236383>) (letzter Aufruf: 4.10.18).
- 21 S. Milupa-Geburtenliste 2017, <https://www.presseportal.de/pm/53080/3836415> (letzter Aufruf: 4.10.18).
- 22 Andere Störungen sind genetisch weit weniger heterogen und deutlich besser untersucht, wie z. B. genetisch bedingte Formen der Blindheit und Taubheit, weshalb für diese Krankheiten die Verwendung von Paneltests zur Suche nach Defekten in allen bekannten Genen oft zielführend und ökonomisch sinnvoll ist.
- 23 Nach neuen Plänen wird England nur 7 (statt bisher 13) sog. „Hubs" für Genommedizin einrichten und die WGS an ca. 4 dieser Zentren konzentrieren (Quelle: Mark Caulfield, Population Genomics Meeting, Dogmersfield, 10. September 2018).
- 24 <https://www.wallstreet-online.de/nachricht/10860666-medicover-acquires-leading-genetics-laboratory-germany>; s. a. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/201003/Fremdinvestoren-im-Gesundheitssystem-Ungesunder-Wettbewerb> (letzter Aufruf: 4.10.18).
- 25 S. dazu auch Fußnote 10.
- 26 Hier böte sich in Deutschland eine Kooperation mit SAP an, einem der weltweiten Marktführer auf dem Gebiet der Datenverarbeitung und Software-Entwicklung.
- 27 Bei ungeklärten Fällen empfiehlt sich jedoch im Abstand einiger Jahre ein Abgleich der Sequenzdaten mit aktualisierten Listen pathogener Sequenzvarianten, deren Zahl noch auf lange Zeit ansteigen wird.
- 28 Analog zum Finanzierungsmodus des 2001 aufgelegten deutschen Genomprojekts liegt der Gedanke nahe, Erlöse aus der für Ende 2018 vorgesehenen Versteigerung von Frequenzen für den Ausbau des G5-Mobilfunknetzes für die Unterstützung eines nationalen Genommedizinprogramms zu verwenden.
- 29 Kürzlich hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft die HGS-Infrastruktur an 4 universitären Standorten (Tübingen, Köln/Bonn/Düsseldorf, Dresden und Kiel) verstärkt (http://www.dfg.de/service/presse/pressemitteilungen/2018/pressemitteilung_no_06/) (letzter Aufruf: 4.10.18).

Impressum

Der Autor

Prof. Dr. Hans-Hilger Ropers

Emeritierter Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin; Facharzt am Institut für Humangenetik der Universität Mainz; Mitglied der Königlich Niederländischen Akademie der Wissenschaften und der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften.

Konrad-Adenauer-Stiftung e. V.

Dr. Norbert Arnold

Leiter des Teams Bildungs- und Wissenschaftspolitik
Hauptabteilung Politik und Beratung
T: +49 30 / 26 996-3504
norbert.arnold@kas.de

Postanschrift: Konrad-Adenauer-Stiftung, 10907 Berlin

Herausgeberin: Konrad-Adenauer-Stiftung e. V. 2018, Sankt Augustin/Berlin

Gestaltung: yellow too Pasiek Horntrich GbR

Satz: Janine Höhle, Konrad-Adenauer-Stiftung e. V.

ISBN 978-3-95721-487-4



Der Text dieses Werkes ist lizenziert unter den Bedingungen von „Creative Commons Namensnennung-Weitergabe unter gleichen Bedingungen 4.0 international“, CC BY-SA 4.0 (abrufbar unter: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode.de>)

Bildvermerk Titelseite

© visualgo / iStockphoto by Getty Images