

## GENDIAGNOSTIK

# Das „1 000-Dollar-Genom“

Neue DNA-Sequenzierungstechnologien finden ihren Weg in die ärztliche Praxis und verändern zunehmend die Patientenversorgung.

Schon bald nach der Veröffentlichung der ersten nahezu vollständigen Sequenz des humanen Genoms im Jahr 2001 machte der Begriff „1 000-Dollar-Genom“ die Runde. Dahinter stand die Hoffnung auf signifikant niedrigere Kosten bei der DNA-Sequenzierung. Zugleich erwartete man, dass die umfassende Sequenzierung des menschlichen Genoms rasch Eingang in die medizinische Routineversorgung finden könnte.

## Eine Sequenzierung ist für relativ wenig Geld zu haben

Die Vision von damals ist heute auf dem Weg in die Realität. Die Sequenzierung der zweimal 3,2 Milliarden Basenpaare eines menschlichen Genoms in einer für medizinische Zwecke ausreichenden Qualität kostet derzeit nur noch etwa 10 000 Euro. Schon ab rund 2 000 Euro lassen sich alle 180 000 humanen Exone sequenzieren, also jene medizinisch relevanten Sequenzbereiche der etwa 23 000 proteinkodierenden Gene, die zusammen etwa 1,5 Prozent des Genoms ausmachen. Und für weniger als 1 000 Euro ist die Sequenzierung der Exone von Genen möglich, die für bekannte monogene Erkrankungen verantwortlich sind. Voraussetzung für all diese Untersuchungen ist im klinischen Kontext das Vorliegen einer entsprechenden (humangenetischen) Indikation – etwa der Verdacht auf eine monogene Erkrankung, das Vorliegen einer Entwicklungsstörung oder ein Hinweis auf das Vorliegen eines Syndroms.

Der technologische Quantensprung in der DNA-Sequenzierung ist der Entwicklung labortechnischer Verfahren zu

verdanken, die alle auf dem Prinzip einer Parallelisierung der für die Sequenzierung notwendigen enzymatischen Reaktionen in kleinsten Volumina beruhen. Gemeinsam werden sie als „Next Generation Sequencing“ (NGS) bezeichnet. Gegenüber der klassischen Sanger-Sequenzierung erlaubt NGS eine Kostenreduktion um zwei bis vier Größenordnungen, also um den Faktor 100 bis 10 000! Dieser Preissturz hat einen enormen methodischen Umbruch in der Humangenetik in Gang gesetzt.

In der Patientenversorgung bedarf eine NGS-basierte Genomanalyse allerdings neben der rein technischen Erzeugung der Sequenzdaten auch einer kompetenten bioinformatischen Analyse und der abschlie-

ßenden medizinischen Befundung. Die ersten beiden Schritte lassen sich heute bereits weitestgehend automatisieren. Der dritte und letzte Schritt, nämlich die versorgungsgerechte Interpretation der nachgewiesenen Genvarianten, ist dagegen zum zeit- und kostenintensivsten Teil der medizinischen Genomanalyse geworden. Sie erfordert zwingend die Expertise eines Humangenetikers oder eines anderen entsprechend qualifizierten Facharztes.

## Viele Daten – jedoch wenig klinisches Wissen

Nachdem in den vergangenen Jahren die Genome einer Vielzahl von Individuen vollständig sequenziert worden sind, zeichnet sich mehr und mehr ab, dass sich kausale genetische Veränderungen wohl nur bei einem kleinen Teil zukünftiger Patienten direkt aus der DNA-Sequenz werden ablesen lassen. Die klinische Bedeutung der überwiegend bei einem Patienten aufgedeckten Varianten wird demgegenüber zunächst unklar sein, da ihr Zusammenhang mit dem infrage stehenden Krankheitsbild („Genotyp-Phänotyp-Beziehung“) nicht ausreichend wissenschaftlich belegt ist. Eine umfassende medizinische Befundung von NGS-Daten wird also in naher Zukunft schon allein mangels Evidenzbasis nicht möglich sein.

Um diesem Umstand langfristig abzuwehren, bedarf es umfangreicher und öffentlich zugänglicher Datenbanken, in denen krankheitsverursachende Genvarianten systematisch erfasst und mit den zugehörigen medizinischen Daten und den jeweiligen Belegen ihrer Krankheitsrelevanz gespeichert werden. Solche Genotyp-Phä-

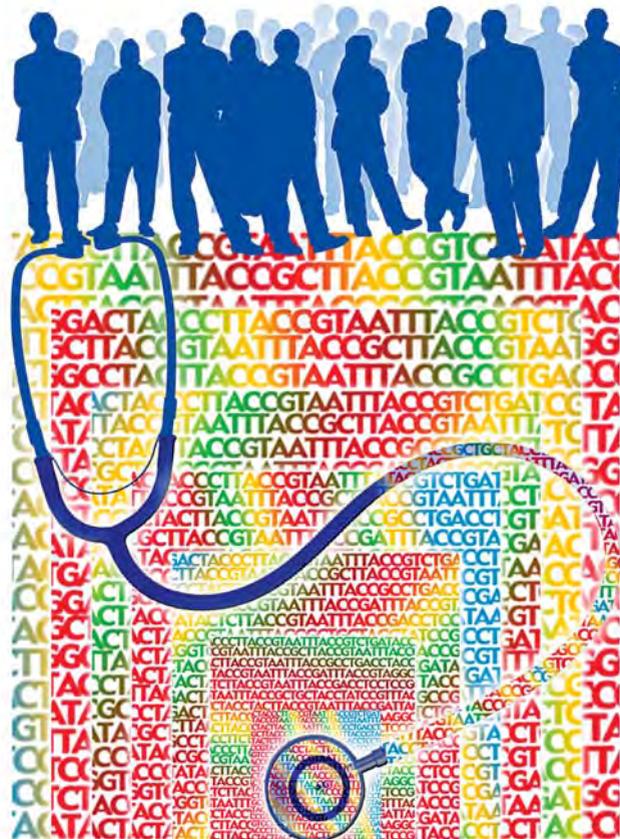


Illustration: Jane Aboen/NIH

notyp-Datenbanken werden sich nicht allein durch Rückgriff auf bereits existierende Register oder erkrankungsspezifische Mutationsdatenbanken erzeugen lassen – zum einen, weil einzelne Genvarianten durchaus erkrankungsübergreifende Effekte zeigen können, zum anderen, weil bestehende Register weder inhaltlich noch EDV-technisch die Anforderungen einer praktisch nutzbaren NGS-Datenbank erfüllen.

Standards für die Klassifizierung der Relevanz von Genvarianten sind bereits vor Jahren von Humangenetikern entwickelt worden. Sie fußen in der Regel auf der Penetranz einer Mutation, also auf der Sicherheit, mit der diese Mutation eine bestimmte Krankheit prognostiziert. Schätzungen der Penetranz einer Mutation lassen sich zum einen statistisch durch die Untersuchung einer Vielzahl von Trägern der Mutation gewinnen. Zum anderen können Penetranzen auch anhand zellulärer oder in-vitro-Modelle experimentell geschätzt werden. Dies wird beispielsweise bei der Klassifikation von Varianten der HIV-Protease hinsichtlich ihrer Sensitivität gegenüber pharmakologischen Protease-Inhibitoren schon lange praktiziert.

Ein Problem besteht jedoch: Die meisten der derzeit verfügbaren, humanen Mutationsdatenbanken wurden primär für wissenschaftliche Zwecke eingerichtet und sind für eine Nutzung in der Patientenversorgung nur bedingt geeignet. Insbesondere fehlt ihnen die für eine genetische Diagnostik und Beratung zukünftiger Patienten notwendige, detaillierte klinische Hintergrundinformation. Wissenschaftlich motivierte Kataloge von krankheitsverursachenden Genvarianten wurden schon in der Ära der Sanger-Sequenzierung erstellt (zum Beispiel die Human Gene Mutation Database). Dies war damals mit vergleichbar geringem bioinformatischem Aufwand möglich. Allerdings wird die Anzahl neu identifizierter Mutationen durch das NGS in Zukunft so stark anwachsen, dass es eines umfassenderen Ansatzes mit zeitgemäßen Verfahren der direkten Daten-

übermittlung und der (zumindest teilweise) automatisierten Pflege und Qualitätskontrolle der genetischen und klinischen Daten bedarf.

### Systematische Katalogisierung humaner Genvarianten

Derzeit widmet sich ein weltweites Netz von Bioinformatikern, Systembiologen und Humangenetikern der systematischen Katalogisierung humaner Genvarianten. Neben (vordringlich wissenschaftlich ausgerichteten) Projekten in Großbritannien, den Niederlanden und den USA gibt es auch eine deutsche Initiative, die von der Technologie- und Methodenplattform für die Vernetzte Medizinische Forschung in Deutschland (TMF e. V.) in Berlin koordiniert wird. Die im Rahmen dieser Initiative geplante Genotyp-

bedingungen der Nutzung von NGS-Technologien in der medizinischen Praxis. Ziel muss es dabei sein, die Persönlichkeitsrechte der Betroffenen unabhängig vom technologischen Fortschritt zu schützen und bestehende Ängste vor einer „Genetisierung“ der Medizin bei Patienten, ihren Angehörigen, den Heilberufen und in der Öffentlichkeit auszuräumen. Einen wesentlichen Beitrag hierzu leistet auf nationaler Ebene die derzeit von den Landesärztekammern betriebene Qualifizierung einer großen Zahl von Ärzten für genetische Beratungen und Untersuchungen gemäß Gendiagnostikgesetz. So wird sichergestellt, dass dem durch eine mögliche Einführung des NGS in die Routineversorgung zu erwartenden, umfangreichen Bedarf an der-

## Ein Problem: Die meisten humanen Datenbanken sind primär für wissenschaftliche Zwecke eingerichtet worden. Für eine Nutzung in der Patientenversorgung sind sie nur bedingt geeignet.

Phänotyp-Datenbank soll systematisch benigne und krankheitsverursachende genetische Varianten und deren Begleitdaten unter der Einhaltung der deutschen Datenschutzbestimmungen speichern und für die Beurteilung zukünftig aufgefundener DNA-Veränderungen verfügbar machen. Sie ist gleichermaßen als Ressource für Wissenschaft und Patientenversorgung gedacht.

In langfristiger Perspektive haben die EU-Kommission und die US-amerikanischen National Institutes of Health gemeinsam mit weiteren Partnern das „International Rare Disease Research Consortium“ gestartet, um bis zum Jahr 2020 alle monogenen Erkrankungen hinsichtlich der ihnen zugrundeliegenden molekularen Defekte aufzuklären ([www.irdirc.org](http://www.irdirc.org)). Sollte sich diese Hoffnung tatsächlich erfüllen, so wäre damit ein entscheidender Schritt der genotypbasierten personalisierten Medizin in die Versorgungswirklichkeit getan.

Ebenso wichtig wie diese bioinformatischen Anstrengungen ist jedoch das Ausloten der ethischen, rechtlichen und sozialen Rahmen-

artigen Leistungen angemessen Rechnung getragen wird.

Um die medizinische Befundung von NGS-Daten inhaltlich zu unterstützen und außerdem für die Solidargemeinschaft kosteneffizient zu gestalten, sind im Moment richtungsweisende Entscheidungen hinsichtlich der Schaffung einer deutschen Genotyp-Phänotyp-Datenbank und ihrer internationaler Vernetzung erforderlich. Die rechtlichen Rahmenbedingungen für eine solche Datenbank sind in Deutschland weitestgehend durch das Gendiagnostikgesetz und die Datenschutzgesetzgebung abgesteckt. Daher wird es in den kommenden Jahren vor allem humangenetischer, epidemiologischer und bioinformatischer Anstrengungen bedürfen, um die Anwendung der NGS als wichtigen Teil der personalisierten Medizin in Deutschland auf eine nachhaltige Basis zu stellen. ■

PD Dr. med. Arne Pfeufer  
Helmholtz-Zentrum München

Prof. Dr. Michael Krawczak  
Universität Kiel und TMF – Technologie- und  
Methodenplattform für  
die vernetzte medizinische Forschung e.V.