

**Öffentliche Anhörung des Deutschen Ethikrates**  
**Wissenschaftlich-technische Entwicklungen**  
**im Bereich der Multiplex- und High-Throughput-Diagnostik**

**Anhörung Gendiagnostik**

Donnerstag · 22. März 2012 ·

<b>Begrüßung und thematische Einführung.....</b>	<b>2</b>
Prof. Dr. iur. Edzard Schmidt-Jortzig · Vorsitzender des Deutschen Ethikrates .....	2
Prof. Dr. rer. nat. Regine Kollek · Mitglied des Deutschen Ethikrates.....	2
<b>Beiträge der externen Sachverständigen.....</b>	<b>3</b>
Prof. Dr. Karl Lackner · Direktor des Instituts für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (Universität Mainz).....	3
Dr. Bernd Timmermann · Head of „Next Generation Sequencing“ Gruppe, Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (Berlin) .....	8
Dr. Tobias Ruckes · Qiagen GmbH (Hilden).....	14
Dr. Christian Meisel · Roche Diagnostics GmbH (Penzberg) .....	19
<b>Erste Befragung durch die Mitglieder des Ethikrates .....</b>	<b>25</b>
<b>Beiträge der externen Sachverständigen.....</b>	<b>46</b>
Prof. Dr. Karsten Held · Zentrum für Humangenetik (Hamburg).....	46
Prof. Dr. med. Carsten Bergmann · Bioscientia Zentrum für Humangenetik (Ingelheim) .....	52
Dr. Wera Hofmann · LifeCodexx AG (Konstanz) .....	59
Dr. Anja Victor · Merck KGaA (Darmstadt) .....	65
<b>Zweite Befragung durch die Mitglieder des Ethikrates.....</b>	<b>71</b>
<b>Schlusswort und Verabschiedung.....</b>	<b>87</b>
Regine Kollek (Deutscher Ethikrat).....	87

## **Begrüßung und thematische Einführung**

### **Prof. Dr. iur. Edzard Schmidt-Jortzig - Vorsitzender des Deutschen Ethikrates**

Meine Damen und Herren, unsere Arbeit befasst sich im zweiten Teil mit der Befragung von Fachkollegen zu einem spezifischen Thema. Deswegen zunächst herzlich willkommen, meine Damen und Herren Kollegen, aber auch natürlich die Damen und Herren aus der Öffentlichkeit, denn es ist eine öffentliche Anhörung, wie wir dies zu Beginn einer förmlichen Befassung im Deutschen Ethikrat immer pflegen. Bevor die fachliche Leitung unserer heutigen Anhörung an Frau Kollegin Kollek übergeht, möchte ich allgemein berichten, warum sich der Deutsche Ethikrat mit dem Thema „Zukunft der Gendiagnostik“ beschäftigt.

Die Bundesrepublik hat uns zum ersten Mal ein Thema, das in die Zukunft weist, als Auftrag vorgelegt, so wie es im Gesetz heißt. Sonst sind wir bei den Aufträgen der Bundesregierung entweder als deren Hilfsanker aufgetreten oder wurden mit einer bestimmten Problematik konfrontiert, die eine konkrete und aktuelle Lösung benötigt. Bei der Zukunft der Gendiagnostik geht es aber darum, perspektivisch tätig zu werden, denn das Gendiagnostikgesetz ist kaum im Gesetzblatt getrocknet und schon merkt man, dass es nicht für die Ewigkeit sein kann, weil die wissenschaftliche Entwicklung immer weitergeht.

Herzlichen Dank Ihnen, meine Damen und Herren Fachkollegen, für Ihre Bereitschaft, uns hier Rede und Antwort zu stehen und uns auf den neueren Stand der Wissenschaft zu bringen. Mit diesem Dank und der Begrüßung übergebe ich an Sie, liebe Frau Kollek.

### **Prof. Dr. rer. nat. Regine Kollek - Mitglied des Deutschen Ethikrates**

Vielen Dank, lieber Herr Schmidt-Jortzig. Sehr geehrte Gäste, Experten, auch aus der allge-

meinen Öffentlichkeit, liebe Kolleginnen und Kollegen, ich freue mich, Sie zu dieser Anhörung über die wissenschaftlich-technischen Entwicklungen im Bereich der modernen genetischen Diagnostik begrüßen zu dürfen. Ich bin aktuelle Vorsitzende der Arbeitsgruppe, die sich mit diesen Fragen befasst und die entsprechenden Anhörungen und Papiere mit vorbereitet.

Einer der Anlässe dieser Anhörung ist schon genannt worden. Der zweite Anlass oder der Hintergrund, warum wir uns mit diesen Fragen beschäftigen, ist die rasante wissenschaftlich-technische Entwicklung, die in diesem Bereich zu beobachten ist. Während die erste Analyse eines menschlichen Genoms mit seinen 3,3 Milliarden Bausteinen acht Jahre dauerte und ungefähr genauso viele US-Dollar verschlungen hat, wurde bereits 2007 das Genom von James Watson in einem Jahr für 1,5 Millionen Dollar sequenziert. Heute sind wir ungefähr bei 1.000 US-Dollar für ein menschliches Genom, das innerhalb weniger Tage oder Wochen entschlüsselt werden kann oder konnte, muss man schon fast wieder sagen, denn die technischen Entwicklungen gehen weiter. Die letzte ist die Nanopore-Technologie, die vor einigen Wochen durch die Presse ging. Sie soll es ermöglichen, das menschliche Genom in vielleicht absehbarer Zeit in ungefähr 15 Minuten zu sequenzieren und das Ganze auf einem Stick zu speichern, der an den Computer angeschlossen und eingelesen werden kann.

Das ist dramatisch. Wir sehen hier eine Art von neuer Revolution, die auch das Gesetz der wissenschaftlich-technischen Entwicklung, dass sich der Fortschritt alle zwei Jahre verdoppelt, auf den Kopf stellt. Dazu werden wir von unseren Experten noch etwas hören.

Eine weitere Entwicklung sehen wir im Bereich der Anwendungsgebiete, beispielsweise dass es jetzt möglich ist, eine pränatale Diagnostik aus dem mütterlichen Blut zu machen, also anhand des fötalen Erbmaterials. Dies wird in absehba-

rer Zeit wohl auch auf dem Markt erhältlich sein. Das wirft neue Frage auf, weil es hier darum geht, was die Möglichkeiten und Grenzen dieser Anwendung sind.

Thema heute sind aber allerdings weniger die ethischen, sondern die wissenschaftlich-technischen Fragen, über die sich der Ethikrat informieren möchte, um eine solide Basis für seine Beratung und Beschlussfassung zu haben. Wir werden im Mai eine weitere Anhörung haben, die sich eher mit den biologisch-medizinischen Fragen der Gendiagnostik befasst. Heute aber geht es um die wissenschaftlich-technischen Entwicklungen.

Die heutige Anhörung ist in zwei Blöcke strukturiert: Der erste befasst sich mit Fragen wie: Was ist der Stand der Technik? Was können wir heute? Was sind mögliche Grenzen der Erfassung des Genoms?

Hierzu haben wir vier Fachleute eingeladen: Professor Lackner von der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz, der spezialisiert ist auf die Labormedizin. Dann Dr. Bernd Timmermann vom Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, der sich mit Next Generation Sequencing befasst; Dr. Tobias Ruckes von der Qiagen GmbH, ebenfalls spezialisiert auf molekulare Diagnostik und zukünftige Sequenzierungstechniken, und Herrn Dr. Christian Meisel von der Roche GmbH aus dem Bereich der Onkologie und translationalen Medizin. Ich bitte Herrn Professor Lackner als Ersten, uns seinen Vortrag zu präsentieren.

## Beiträge der externen Sachverständigen

**Prof. Dr. Karl Lackner · Direktor des Instituts für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (Universität Mainz)**

(Folie 1)

Frau Kollek, herzlichen Dank für die freundliche Einführung. Ich leite das Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin an der Universitätsmedizin in Mainz.

(Folie 2)

Wir befassen uns wissenschaftlich seit vielen Jahren mit der Suche nach Biomarkern im kardiovaskulären Bereich, und zwar konventionellen Proteinbiomarkern und genetischen Markern. Auf der anderen Seite sind wir im Bereich der genetischen Diagnostik unterwegs und befassen uns auch mit diesen Technologien.

Bei der Themenstellung war für mich eine Frage, worüber man in zwanzig Minuten sprechen kann. Und wenn ich überlege, womit wir uns im Institut derzeit am intensivsten befassen, was uns am meisten beschäftigt, so sind es die neuen Sequenziertechnologien und die möglichen Applikationen dieser Technologien. Das ist letztlich auch das Kernthema, das ich heute ansprechen möchte.

(Folie 3)

Wir haben 3 Milliarden Basenpaare und ungefähr 30.000 Gene, mit denen wir uns, wenn es um Diagnostik geht, in irgendeiner Weise beschäftigen müssen und können. Ein Labor wie meines entwickelt typischerweise Schwerpunkte in diesen Bereichen; man konzentriert sich auf bestimmte Krankheiten, in denen man dann eine Expertise entwickelt und die Fragen beantworten kann. Man versucht also nicht, die gesamten 30.000 Gene zu bearbeiten.

(Folie 4)

Betrachten wir das einmal im Abriss (auch für mich war es sehr interessant, diesen Vortrag zu entwickeln, weil ich das zum Teil alles selbst mit gemacht habe): Angefangen haben wir mit einfachen Sequenzieretechniken. Da war alles noch radioaktiv markiert. Es war sehr mühsam, da hinzukommen. Wenn wir richtig gut waren, konnten wir tausend, vielleicht auch ein paar tausend Basen am Tag sequenzieren, nachdem wir das lange, lange vorbereitet haben.

Ende der Achtziger kam dann die Polymerase-Kettenreaktion dazu, die uns völlig neue Möglichkeiten eröffnet hat. Wir mussten nicht mehr mit rekombinanter DNA arbeiten, mit Bakterien, Klonierungen und allem Möglichen, sondern konnten die DNA beliebig in großen Mengen spezifisch herstellen. Dann kamen die Kapillar-Sequencer, die es auch heute noch gibt und noch die Basis für die Diagnostik sind, mit denen wir auch arbeiten.

Hier haben wir dann ein bis zwei Größenordnungen mehr, die wir auf so einem Gerät am Tag bearbeiten können. Eine große Rolle spielte auch hier spielt die Vorbereitung der Proben, bis wir sie überhaupt analysieren können.

Sie haben das humane Genomprojekt vorhin kurz angesprochen. Es ist klar, dass man mit einem solchen Gerät nicht weit kommt. Was hat man gemacht? Man hat eine Unzahl dieser Geräte in großen Fabrikhallen, so kann man sagen, nebeneinandergestellt und sich in diesen Sequenzierzentren dem humanen Genom gewidmet. Wie Frau Kollek schon sagte, hat es viele Jahre gedauert, bis man zum ersten Ziel gekommen ist und ein menschliches Genom aufgeschlüsselt hat. Das hat auch viel Geld verschlungen.

(Folie 5)

2005 gab es einen ersten Bericht über neue Sequenziermöglichkeiten. Es war im Wesentli-

chen die Arbeitsgruppe von Jonathan Rothberg, der eine neue Technologie vorgestellt hat.

(Folie 6)

Innerhalb extrem kurzer Zeit wurde ein weiteres Genom mit dieser Technologie nachsequenziert. Der Begriff „nachsequenzieren“ oder „resequenzieren“ bedeutet, dass man auf die bekannte Genomsequenz zurückgreifen konnte. Dass man nicht etwas völlig Neues zusammenbauen musste, ist für diese moderne Technologie ein durchaus relevanter Aspekt.

Ich möchte gern etwas dazu sagen, wie man das macht, weil das wichtig ist für die Frage, was man damit machen kann.

Sie beginnen mit zufälligen Fragmenten aus DNA, die Sie aus einer Probe gesammelt haben. Die DNA ist natürlich nicht mehr intakt. Bei DNA handelt es sich um einige Millionen Basen lange Fragmente. Diese hier aber sind kleiner und umfassen in der Regel 1.000 bis 10.000 Basen, zum Teil weniger. Diese Fragmente werden an den Enden markiert. Es werden Einzelstränge gemacht, und dann kommt ein entscheidender Schritt: Sie werden an Träger gekoppelt, das sind in diesem Fall kleine Kügelchen, Beats.

Die Grundidee dabei, dass man ein DNA-Molekül an ein so ein Beat bringt, ist, dass das Verhältnis von DNA zu diesen Kügelchen so ist, dass ein Kügelchen nur ein DNA-Molekül hat. Manche haben auch keins, aber einige haben eben ein Molekül. Das können wir amplifizieren und am Ende haben wir eine ganze Zahl von diesen Beats, die amplifizierte DNA tragen, die aus einem einzigen Fragment entstanden ist, also homogen eine Sequenz tragen.

Diese werden dann in einem solchen Träger mit Löchern vereinzelt, so dass wir am Ende in jeder Vertiefung ein Kügelchen haben, an denen wir jetzt Sequenzierreaktionen in kleinem Maßstab ableiten können. Hier haben wir nicht mehr das, was Sie hier noch sehen, ein solches

Reaktionsgefäß, das vielleicht einen halben oder einen ganzen Milliliter beinhaltet, sondern hier reden wir über wenige Mikroliter und kleinere Volumina.

(Folie 7)

Dort läuft eine konventionelle Sequenzierreaktion ab. Am Ende können wir aus jeder dieser Vertiefungen eine Sequenz generieren. Die Grundidee ist einfach, und wenn man das einmal weiterspinn, werden die bekannten Technologien miniaturisiert und für diese kleinen Ansätze optimiert, was es uns ermöglicht, die Sequenzierung hochparallel durchzuführen.

Wir erhalten kurze, zufällig generierte Sequenzfragmente. Sie können etwas größer oder kleiner sein, das hängt von der Methode ab; sie bewegen sich aber in der Regel zwischen 30 und 300 Basen. Diese Systeme haben einen enormen Datenoutput. Wir können je nach System  $10^7$  bis  $10^{10}$  Basen pro Tag und System generieren. Das sind mehrere Größenordnungen über dem, was wir bisher kannten. Die vielen nebeneinander aufgestellten konventionellen Geräte in der Fabrikhalle wurden also mit moderner Technik so miniaturisiert, dass sie jetzt auf dem Labortisch positioniert werden können. Sie machen aber im Grunde etwas ganz Ähnliches, nur ist alles kleiner geworden. Sicherlich sind auch einige methodisch relevante neue Dinge dabei.

(Folie 8)

Es gibt einen Begriff, der immer wieder auftaucht und auch später in der Diagnostik eine erhebliche Rolle spielt: der Begriff der Sequenziertiefe. Im Prinzip gibt dieser Begriff an, wie oft jedes dieser kleinen Fragmente, jeder Abschnitt des Genoms, sequenziert wurde.

Sie können sich das wie folgt vorstellen: Wie in vielen biologischen, enzymatischen Systemen werden hierbei auch Fehler gemacht. Die Enzyme, die DNA synthetisieren, arbeiten nicht fehlerfrei. Das heißt, im System entstehen zufäl-

lig irgendwo Fehler. Wenn Sie einen Abschnitt des Genoms 50, 100 Mal oder noch öfter sequenziert haben, dann stellen Sie fest, dass in 99 dieser 100 Sequenzen an einer bestimmten Position vielleicht ein A vorkommt und in einer ein C. Das können Sie schnell als Fehler erkennen und damit auch umgehen. Das heißt: Die Sequenziertiefe bestimmt die Zuverlässigkeit Ihrer Sequenzierung. Wenn Sie jeden Abschnitt nur einmal sequenziert haben, werden Sie viele Fehler darin haben; wenn Sie das zigmal oder einige hundert Mal machen, sinkt Ihre Fehlerquote deutlich.

Das Problem ist aber: Je öfter Sie die Sequenzierung wiederholen, desto stärker sinkt Ihr Durchsatz bei der Sequenzierung. In Bezug auf die Diagnostik haben wir also einen Konflikt in der Frage Durchsatz auf der einen Seite und Präzision auf der anderen Seite. Hier müssen wir in den diagnostischen Labors noch Erfahrungen sammeln, wie intensiv wir das machen müssen, um es in der Diagnostik verwerten zu können.

(Folie 9)

Wie sieht die Situation im Moment aus? Wenn wir diese Systeme als Second Generation Sequencing beschreiben wollen, so sind derzeit drei große Anbieter am Markt aktiv. Diese Systeme ähneln sich in ihrer Arbeitsweise, natürlich gibt es auch kleinere Unterschiede. Die Anbieter haben ihre Stärken und Schwächen, und die Labors setzen durchaus unterschiedliche Technologien ein, aber im Grunde ist das vergleichbar.

(Folie 10)

Frau Kollek hat es schon angesprochen. Wie hat sich dies in den letzten Jahren entwickelt? Sie sprach Moore's Law an, die Verdopplung der Effizienz mit jedem Jahr. In Bezug auf das Auftreten dieser neuen Generation von Sequenziersystemen sehen wir hier, wie sich die Kosten für ein Genom verändert haben. Das können Sie beim National Human Genome Re-

search Institute der USA abrufen, die diese Statistik kontinuierlich weiterentwickeln. Dabei werden die Zahlen der großen Zentren, die in diesem Programm gefördert werden, betrachtet. Sie sehen hier: Wir waren einmal bei 100 Millionen, 10 Millionen und sind irgendwann bei 10.000. Bei 1.00 sind wir noch nicht ganz, aber wenn man das hier weiter extrapoliert, erkennt man, dass es nicht mehr lange dauern wird, bis wir an der Stelle sind.

(Folie 11)

Es wird auch nicht dabei bleiben. Die dritte Generation ist im Moment auf dem Weg, zum Teil schon verfügbar. Wir können das gruppieren: Wir haben zum einen die schrittweise Weiterentwicklung bekannter Methoden und Prinzipien und zum anderen das Konzept der Einzelmolekül-Sequenzierung, bei der gar nicht mehr DNA amplifiziert und große Mengen hergestellt werden müssen, sondern am Einzelmolekül geschaut wird, wie die Sequenz aussieht.

(Folie 12)

Kommen wir zunächst zu einem System, das eine Weiterentwicklung darstellt: Ion Torrent ist eine Firma, die Herr Rothberg gegründet hat, nachdem er 454 entwickelt hatte. Im Prinzip hat er das Konzept, das er 2005 geschrieben hat, weiterentwickelt. Kern ist eine andere Detektionsmethode, die nicht mehr lichtoptisch funktioniert, sondern elektronisch. Das erlaubt eine deutliche Verkleinerung. Diese Geräte sind überspitzt gesagt so groß wie ein großes Mikrowellengerät, also durchaus das, was Sie zuhause haben können. Das ist keine Fabrikhalle mehr. Im Augenblick müssen wir noch abwarten, wie sich die Technik in Bezug auf Zuverlässigkeit und Handhabbarkeit durchsetzt, aber ich denke, es wird sich kontinuierlich weiterentwickeln und verbreiten.

Das andere, was ich erwähnte, sind die Einzelmolekül-Sequenzierungen. Auch hier gibt es verschiedene Prinzipien. Zwei möchte ich erläutern. Bei Pacific Biosciences wird gewisserma-

ßen einer DNA-Polymerase zugeschaut, wie sie den Gegenstrang zu einem vorhandenen Strang synthetisiert. Man kann das optisch verfolgen. Es gibt ein lichtoptisches System an dieser Stelle, und wenn dies parallelisiert wird, also viele solcher Einheiten, in denen diese DNA-Synthese mithilfe einer DNA-Polymerase stattfindet, zusammengesetzt werden, dann können Sie darüber auch sequenzieren. Das Spannende daran ist, dass wir nicht mehr kurze Sequenzen in der Größenordnung von einigen 10 oder 100 Basenpaaren bekommen, sondern Sequenzen, die deutlich über 1.000 Basen und wahrscheinlich auch bis über 10.000 Basen sein können. Das ist bereits verfügbar und wurde auch schon eingesetzt. Ich werde später noch etwas was zu den Problemen sagen, die wir an der Stelle haben.

Eine weitere Einzelmolekül-Sequenzierung ist Oxford Nanopore. Hier macht man sich ein biologisches Prinzip zunutze: Man nimmt Moleküle, ein Hämolyisin-Molekül, ein bakterielles Molekül, das Löcher, Poren in Zellmembranen einbauen kann. Diese Poren bilden Moleküle, man kann sie in künstliche Membranen einbringen. Das kann man mit Enzymen kombinieren und dann beobachten, wie Nukleotide durch diese Nanoporen hindurchgehen. Man kann es an Kapazitätsveränderungen der Membran verfolgen. Auch diese Systeme sind inzwischen verfügbar, Frau Kollek hat es erwähnt.

Es gibt noch weitere Themen, Stichwort Genauigkeit. Die Idee ist, mit einem solchen kleinen Gerät große Sequenzdatenmengen zu generieren. Wie viel das mit einem einzelnen System sein kann, muss man abwarten. Auch zur Genauigkeit haben wir noch keine zuverlässigen Daten, sodass man sagen könnte, dies könnte man auch in der Diagnostik einsetzen.

(Folie 13)

Wir kommen zum Fazit: Die Technologie zur schnellen Sequenzierung ganzer Genome ist bereits verfügbar. Die Daten können innerhalb

kurzer Zeit, also von Tagen generiert werden. Es gibt eine kontinuierliche Weiterentwicklung, und es ist nur eine Frage der Zeit, bis wir dieses 1.000-Dollar-Genom innerhalb weniger Tage erreichen werden.

Was uns im Moment noch die meisten Schwierigkeit, ist: Was machen wir mit all den Daten, die wir bekommen? Und vor allem: Wie interpretieren wir sie? Das ist in der Forschung sicher nicht das herausragende Thema, aber in der Diagnostik ist gerade die Interpretation der Ergebnisse das, was uns am Ende wirklich bewegt.

Außerdem gibt es bei den Verfahren der dritten Generation, die ich kurz angesprochen habe, erst wenig Informationen über Zuverlässigkeit und Fehlerquoten.

(Folie 14)

Was kann man als Ausblick sagen? Für die Forschung wird die Anwendung dieser Technologien eine herausragende Bedeutung haben, wenn ich das jetzt einmal von einem akademischen Institut her sehe. Es eröffnet uns Möglichkeiten, die wir vorher nicht hatten, im Bereich der molekularen Grundlagen, von Erkrankungen in der Entwicklungsbiologie. Sie haben wahrscheinlich die Daten zum Neandertalergenom mitbekommen. Hier stecken enorme Möglichkeiten. Auch in der Onkologie, Stichwort Tumorgenom, werden sich neue Dinge ergeben, und zwar die genetischen Veränderungen, die im Laufe der Lebenszeit einer Zelle passieren und die sie möglicherweise zur Tumorzelle machen. In der Mikrobiologie war ein Thema für diese Verfahren das Stichwort Identifizierung der Ehec-Keime, die unsere Epidemie ausgelöst haben.

In der Patientenversorgung sieht es so aus: Momentan ersetzen wir die Verfahren, die wir bisher angewendet haben, durch diese neuen Technologien. Wir verbreitern also momentan im Wesentlichen nicht unser diagnostisches Spektrum, sondern verwenden die Verfahren,

um die älteren Verfahren zu ersetzen. Das ist im Augenblick der Ansatz. Wir haben sicherlich später die Gelegenheit, über Möglichkeiten in der pränatalen Diagnostik zu reden.

Was man auch sagen muss und womit wir uns – vielleicht auf etwas niedrigerem Niveau – beschäftigen, ist, dass die ungezielte Sequenzierung des Genoms uns derzeit keine medizinisch relevante Information bringt. Anders formuliert: Mit diesen neuen Technologien wird für uns die Sequenzierung der Gene, mit denen wir uns beschäftigen, sehr einfach, und wir können jetzt Bereiche dieser Gene einfach mitsequenzieren, die wir vorher nicht beachtet haben. Dabei sehen wir eine Reihe von Dingen, die wir bisher noch nicht kannten: Mutationen, Polymorphismen, Veränderungen, die für uns neu sind. Im Grunde müssten wir für jedes einzelne Veränderung erst einmal klären, welche Bedeutung sie hat.

(Folie 15)

Insofern ist es wichtig, sich dies noch einmal vor Augen zu halten: Wir haben ca. 30.000 Gene, und die Funktion von etwa der Hälfte der Gene ist noch nicht bekannt. Weniger als 2 Prozent der DNA sind kodiert für Proteine. Die Masse der DNA liegt außerhalb von Genen, und auch hier ist die Funktion weitestgehend unbekannt. Wir bewegen uns sozusagen auf weißen Flecken in der Karte, was diagnostisch extrem schwierig ist.

Dieses Bild hier habe ich aus einer Publikation von Frau Schnabel entnommen, die sich bei uns intensiv mit dem Thema kardiovaskuläre Erkrankungen beschäftigt hat. Dies sind alles Gen-Orte, die etwas mit Übergewicht, Adipositas, hohem Blutdruck, also mit Stoffwechsel- und kardiovaskulären Erkrankungen zu tun haben.

Hier sind die Chromosomen aufmarkiert. Sie sehen: Auf jedem Chromosom gibt es für verschiedene Krankheiten Gen-Orte, die mit diesen Erkrankungen assoziiert sind. Meist ist das Risi-

ko, das Sie tragen, gering, aber Sie sehen: Von vielen dieser Gen-Orte wissen wir nur, dass sie mit der Erkrankung assoziiert sind. Wir wissen aber nichts oder wenig über die Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen.

Daraus ergeben sich viele offene Fragen: Welche bekannten Risiken müssten wir kommunizieren, wenn wir solche Daten generieren? Ist ein um 10 Prozent erhöhtes Infarktisiko über eine Lebensdauer etwas, was wir an Patienten kommunizieren müssen oder sollen? Wie kommunizieren wir bisher unbekannt Mutationen, deren Funktion wir nicht kennen? Welche Einschränkungen müssen wir in der Interpretation im Hinblick auf Gen-Gen- oder Gen-Umwelt-Interaktionen machen? Um es simpel zu machen: Gene, die etwas mit Übergewicht zu tun haben, spielen keine Rolle, wenn Sie nicht viel zu essen haben.

Dann kommt die Frage nach der Fehlerquote, die uns in der Diagnostik immens beschäftigt. Wenn Sie eine Fehlerquote von einem tausendstel Prozent annehmen, dann heißt das für ein ganzes Genom, dass Sie immer noch  $10^4$  Basen haben, an denen Sie ein falsches Ergebnis haben. Ist das tolerabel? Davon haben wir zurzeit noch gar keine Vorstellungen.

Beim klassischen Sequenzieren sind wir von dieser Fehlerquote weit entfernt. Daher haben wir noch einiges vor uns.

Weil Expertenanhörungen, wenn es in die Zukunft geht, immer so ihre Schwierigkeiten haben, möchte ich Ihnen zum Schluss einige Statements von Experten an die Wand werfen und dazu die Namen zur Auflösung sagen. Das Erste hat Edison 1889 gesagt, das Zweite Albert Einstein 1932 und das Dritte, das können Sie sich fast denken, hat Bill Gates gesagt.

Das hat alles keinen Bestand gehabt heutzutage. Deshalb bitte ich immer, wenn wir über Expertenmeinungen reden: Haben Sie etwas Ge-

duld mit uns und legen Sie nicht alles auf die Goldwaage, was wir sagen. Vielen Dank.

(Applaus)

### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Herzlichen Dank, Herr Professor Lackner. Wir haben vorher schon vereinbart, dass wir nicht direkt eine Befragung anschließen, sondern erst alle Experten hören. Wir haben im Anschluss eine ausführlichere Gesprächsrunde.

Der nächste Redner ist Dr. Timmermann vom Max-Planck-Institut in Berlin, ebenfalls aus dem Bereich Next Generation Sequencing und Entwicklung von Sequenzierungstechniken.

### **Dr. Bernd Timmermann · Head of „Next Generation Sequencing“ Gruppe, Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (Berlin)**

(Folie 1)

Vielen Dank für die Einleitung. Wie Sie gleich sehen werden, gibt es einen gewissen Überlapp mit dem Vortrag von Herrn Professor Lackner. Das ist einfach zu erklären: Ich vertrete eher die Grundlagenforschung, die recht früh versucht hat, sich diese neuen Technologien zu eigen zu machen, und Herr Professor Lackner hat gezeigt, dass wir gegenwärtig in einer Phase sind, wo diese Technologien in die Diagnostik Einzug halten.

(Folie 2)

Kurz zu meiner Person. Im Grunde mache ich seit 15 Jahren nichts anderes als DNA-Sequenzierung. Das hört sich auf den ersten Blick unspannend an, aber wenn man sich die rasante Entwicklung der letzten drei, vier Jahre anschaut, ist es alles andere als das.

Meine Gruppe beschäftigt sich nicht nur mit DNA-Analyse für unser eigenes Institut (ich komme vom Max-Planck-Institut für molekulare Genetik und leite diese Abteilung), sondern wir sind auch als sogenannte Core Facility für die

gesamte Max-Planck-Gesellschaft aktiv. Die Max-Planck-Gesellschaft hat in Deutschland ungefähr 80 Institute, davon sind 29 in der biologisch-medizinischen Sektion organisiert und ein Großteil dieser Institute sind unsere Kooperationspartner.

Daraus resultiert, dass wir ein breites Spektrum an Projekten haben. Wir haben gerade ein Projekt abgeschlossen, bei dem wir als Erste das Kanarienvogelgenom sequenziert haben. In anderen Projekten analysieren wir Pflanzengenome. Das sind natürlich keine diagnostischen Projekte, aber sie sind trotzdem für viele Fragestellungen relevant. 90 Prozent unserer Projekte aber sind im weitesten Sinne humangenetisch.

(Folie 3)

Wie schon gezeigt wurde, hat es im Bereich dieser DNA-Sequenzierungstechnologien in den letzten Jahren eine unglaubliche Entwicklung gegeben. Dies ist der Stand, als es die Kapillarsequenzer noch gab, die eben erwähnt wurden. Mit diesen Geräten wurde das humane Genom sequenziert; auch daran war unser Institut mit beteiligt; wir haben insbesondere das Chromosom 21 analysiert.

Dann wurden die Kapillarsequenzer automatisiert, und dann kamen die neuen Gerätschaften, die, je nachdem, mit wem man spricht, gegenwärtig als Second Generation Sequencing bezeichnet werden. Wir haben uns auf den Begriff Next Generation Sequencing geeinigt, denn es ist immer schwer zu sagen, was die zweite oder die dritte Generation ist, da es teilweise Überlappkriterien der Technologien der nächsten Generation zu den heute verwendeten Verfahren gibt.

(Folie 4)

Auch dies wurde schon gezeigt. Mit einem klassischen Gerät für das humane Genomprojekt, wie wir es auch verwendet haben, können wir 96 DNA-Abschnitte vergleichend analysieren. Mit dem leistungsstärksten Gerät, das wir im

Augenblick auch bei uns betreiben, kann man ungefähr 3,2 Milliarden DNA-Abschnitte parallel analysieren. Das gibt nicht den Durchsatz wieder, weil ich bei diesen Geräteläufen relativ lange unterwegs bin: Für eine solche Datenmenge läuft das Gerät sicherlich zehn Tage. Dennoch ist der Hauptaspekt eine enorme Miniaturisierung und Parallelisierung.

Man sollte meinen, dass man mit einem solchen Gerät erst einmal zufrieden sein kann. Durch diese neuen technischen Möglichkeiten haben sich unglaublich viele neue Projekte ergeben, an die man früher gar nicht gedacht hat (einige davon werde ich Ihnen gleich vorstellen). Das führt dazu, dass inzwischen mit diesen neuen Geräten an großen Instituten ganze Fabrikhallen gefüllt werden. Beijing in China dürfte im Augenblick das stärkste von der technischen Ausstattung her sein; dort laufen über 150 dieser Geräte parallel.

(Folie 5)

An unserem Institut haben wir folgende Situation: Es gibt im Augenblick drei große Hersteller, und wir haben alle drei Geräte, also drei unterschiedliche Technologien, bei uns im Betrieb. Ich werde mich jetzt auf zwei verschiedene Technologien fokussieren, weil die dritte inzwischen schon weit zurückgefallen ist und ständig an Bedeutung verliert.

Was ich damit sagen möchte: Es gibt gegenwärtig keine Technologie, die alle Erfordernisse vollständig abdeckt. Wir kombinieren verschiedene Technologien, einfach weil unterschiedliche Spezifikationen vorhanden sind.

Folgende unterschiedliche Applikationen werden verwendet: Ein wichtiger Punkt für die Diagnostik ist sicherlich die klassische Sequenzierung von PCR-Produkten, also von kurzen DNA-Fragmenten, die durch die Polymerase-Kettenreaktion vervielfältigt werden; dies hat auch Herr Professor Lackner angesprochen. Mit diesen Geräten können wir die DNA-Sequenzierungs-

verfahren, die bislang in der Diagnostik verwendet wurden, ersetzen.

Wir können aber auch andere Sachen machen. Häufig diskutiert wird zurzeit die Re-Sequenzierung von Genomen. An unserem Institut laufen einige Projekte, bei denen wir eine vollständige Genom-Resequenzierung durchführen. Wir können aber auch quantitative Analysen machen. Zum Beispiel können wir das sogenannte Transkriptom – welche unserer Gene in einem bestimmten Zustand abgelesen werden – mit diesen Gerätschaften quantifizieren. Diese Applikationen wurden früher mit anderen technischen Verfahren betrachtet, nicht mit der DNA-Sequenzierung.

(Folie 6)

Dies ist analog und passt ganz gut, weil Herr Lackner vorhin eine andere, die zweite Technologie vorgestellt hat. Dies ist von der Firma Illumina, dem Marktführer.

Wie schon gezeigt wurde, ist der Ablauf im Grunde ganz simpel: Wenn Sie ein ganzes Genom betrachten möchten – was interessanterweise von der Probenvorbereitung viel einfacher ist als viele andere Applikationen –, müssen Sie die gesamte DNA nur fragmentieren. Sie bringen universelle Sequenzen an die Enden dieser DNA-Fragmente, vervielfältigen noch einmal die DNA und bringen diese vervielfältigten Fragmente auf ein Trägermaterial. Eben wurden Beads vorgestellt, kleine Kügelchen, hier ist es die Oberfläche einer Flowcell. Hier gibt es Ankerpunkte, an die man eine DNA binden kann. Wichtig ist folgender Punkt: Auch hier findet eine Vervielfältigung statt. Wie schon gesagt wurde, sind all diese Vervielfältigungsschritte potenzielle Fehlerquellen, denn hier können Fehler eingebaut werden und *werden* auch eingebaut.

Warum mache ich es zum Beispiel auf dieser Ebene noch einmal, nachdem ich meine DNA auf ein Trägermaterial gebunden habe? Das hängt damit zusammen, dass die Gerätschaften,

die heutzutage weit verbreitet sind, nicht die Sensitivität haben, ein einzelnes DNA-Molekül zu bestimmen. Bei der Vervielfältigung des Fragments spricht man auch von einer monoklonalen Vervielfältigung, das heißt, alle Fragmente haben die gleiche Sequenz. Der Sinn ist, dass ich später, bei der Detektion, eine Signalverstärkung habe.

(Folie 7)

In diesen Geräten findet die eigentliche DNA-Sequenzierung statt, das heißt, die Nukleotide werden eingebaut. Bei jedem Einbau gibt es ein Signal, das vom Rechner detektiert wird. Ich habe also vier verschiedene Nukleotide im Genom, spüle nacheinander alle Nukleotide hinein und schaue, welches nun das homologe Nukleotid ist. Dieser Vorgang wird zyklisch wiederholt.

(Folie 8)

Was man dann sieht, ist erst einmal nicht viel: Man sieht viele Lichtpunkte. Am diesem Punkt kommt eine doch recht aufwendige IT-Infrastruktur zum Tragen. Die Steuerungsgeräte müssen genau bestimmen, an welcher Stelle des Trägermaterials eine neue Base inkorporiert wurde, und dies über die sich zyklisch wiederholenden Sequenzierungsschritte verfolgen.

Diese Information wird letzten Endes in eine DNA-Sequenz übersetzt. Häufig ist es so, dass wir eine Referenzsequenz haben und schauen möchten, in welchem Punkt sich der Patient oder das Individuum von der Referenzsequenz unterscheidet.

Eben wurde schon die Sequenzierungstiefe erwähnt. Sie ist entscheidend, denn gerade bei eukaryotischen Organismen, beim Menschen, haben wir zwei Allelsätze. Das heißt, wir müssen eine solche Sequenzierungstiefe haben, dass wir auch eine Mischform – wenn zwei verschiedene Nukleotide an einem Punkt vorhanden sind – sicher detektieren können.

(Folie 9)

Diese Abbildung möchte ich zeigen, um den gegenwärtigen Stand zu visualisieren. Wir sind noch nicht bei 1.000 Dollar, auch wenn wir uns diesem Bereich schnell nähern. Wenn ich bei uns ein Genom sequenziere, habe ich eine Kostenkalkulation von circa 5.000 Euro. Das hängt auch damit zusammen, dass ich nur in akademischen Projekten arbeite. Ich bin nicht gewinnorientiert, muss keine Abschreibung machen etc. Der wirkliche Preis dürfte noch etwas höher liegen, wobei es neue Firmen gibt, die ungefähr in dieser Region agieren.

Das leistungsstärkste Gerät, das gegenwärtig auf dem Markt ist, produziert ungefähr 500 Gigabasen. Das menschliche Genom hat ungefähr drei Gigabasen. Auf den ersten Blick könnte man denken: Das ist hervorragend, da kann ich gleich 150 Genome sequenzieren. Das geht aber aufgrund der benötigten Sequenzierungstiefe nicht. Ich benötige eine mindestens 30fache Abdeckung jeder Base mit dieser Technologie, das ist auch technologieabhängig. Konservativ gerechnet heißt das: Man kann auf einem solchen Gerät vier humane Genome vergleichend sequenzieren. Das dauert für den reinen Gerätelauf zehn Tage und wenn man die Probenvorbereitung einbezieht, sicherlich zwei Wochen. Hier sind die Datenauswertungen noch nicht inkludiert.

(Folie 10)

Eine andere Technologie, die eben schon vorgestellt wurde, habe ich hier noch einmal kurz aufgeführt, weil es deutliche Unterschiede in den Spezifikationen gibt. Das leistungsstärkste Gerät der eben vorgestellte Technologie hat nur eine Leselänge von 100 Basen. Die Leselängen dieser Technologie liegt bei circa 800 Basen. Das ist hier grafisch dargestellt.

Das macht für viele Anwendungen einen deutlichen Unterschied aus. Wir kombinieren aus diesem Grund diese Technologien, zum Beispiel für die eben erwähnten erstmaligen Sequenzie-

rungen von Genomen, also die Novosequenzierung. Nehmen wir einmal unseren kleinen Kanarienvogel: Dort komme ich ohne die langen Sequenzen nicht aus, weil ich zum ersten Mal ein Genom zusammenbauen muss. Wir sprechen hier von Assemblieren. Wenn ich aber eine Referenzsequenz vorliegen habe, wie im Fall des menschlichen Genoms, kann ich anders agieren, weil ich dies viel besser auf diesen Sequenzabschnitte anordnen kann.

Ein wichtiger Punkt, auf den ich gleich noch intensiv zu sprechen komme, ist die Genauigkeit der Sequenzierung. Die Presseerklärungen der Firmen – gerade die der eben vorgestellten Firmen, die zukünftig auf den Markt kommen wollen – werden immer schriller, und bislang ist, wie eben schon erwähnt, die Genauigkeit hier noch völlig unklar.

(Folie 11)

Auch bei den Hochdurchsatztechnologien, wie ich sie gerade vorgestellt habe, gibt es noch Probleme. Hier wird ein Geräteaufbau gezeigt. Im Grunde ist das keine Hexerei. In diesen Fluidicteil werden alle Flaschen mit den Reagenzien geladen. Hier ist die PicoTiter-Platte, das ist die Reaktionsplatte, auf der bei dieser Technologie die DNA an Beads gebunden werden, und danach findet der eigentliche Gerätelauf statt. Diese Geräte haben inzwischen eine recht gute Handhabbarkeit erreicht.

(Folie 12)

Wie ich eben erwähnte, sind wir primär an großen akademischen Projekten beteiligt. Das sicherlich gegenwärtig wichtigste Projekt ist das 1.000-Genomes-Projekt. Ursprünglich war die Zielsetzung hierbei, 1.000 humane Genome vergleichend zu analysieren, alles herauszufinden, was mit einer Häufigkeit von größer als einem Prozent in diesen Populationen auftritt, und dies in einer öffentlich zugänglichen Datenbank zur Verfügung zu stellen.

Inzwischen sind wir aufgrund der immensen technologischen Entwicklung eher auf dem Stand, dass wir am Ende des Projektes über 4.000 Genome sequenziert haben werden. Ein Großteil der Daten ist bereits öffentlich verfügbar. Sinn dieses Projektes ist es, herauszufinden, was die normale, häufig auftretende genetische Variabilität in einer Population ist. Wir finden unglaublich viele Varianten, darauf gehe ich noch ein. Wenn ich ein menschliches Genom vergleichend sequenziere, finde ich ungefähr 3,5 Millionen Abweichungen von der Referenzsequenz, die wir heute in den Datenbanken haben. Das Projekt soll zeigen, dass es natürlich populationsspezifische Unterschiede gibt; nach unserem heutigen Wissen ist der überwiegende Teil für das Individuum völlig irrelevant. Aber um in einem krankheitsbezogenen Kontext zu arbeiten, ist dies als Grundlage sehr hilfreich.

Hier spielt aber auch Folgendes mit hinein: Wir hatten eine gute Möglichkeit, die unterschiedlichen Technologien, die heute auf dem Markt sind, miteinander zu vergleichen. Sicherlich hat in diesem Projekt auch viel an Entwicklungsarbeit stattgefunden, gerade was Auswertungsalgorithmen und Auswertungsprogramme angeht. Alle großen Hersteller dieser Sequenzierungsgeräte sind in diesem Projekt involviert. Natürlich möchte jeder dort möglichst gut dastehen. Sie sind daher selbst Partner, müssen also Daten liefern, die dann von akademischen Sites überprüft und eingebaut werden. Auf der anderen Seite verwenden alle akademischen Sites in diesem Projekt die entsprechenden Geräte.

(Folie 13)

Ein anderes Projekt möchte ich nur kurz anreißen: Bei dem Onco-Track-Projekt handelt es sich um ein großes europäisches Projekt, an dem eine Vielzahl von akademischen Partnern in Europa beteiligt sind. Wir verwenden das, was technologisch möglich ist, mit diesem sogenannten Next Generation Sequencing, um Aufschluss über den individuellen Tumor zu be-

kommen (bei diesem Projekt sind es Darmkrebspatienten). Das heißt, wir führen zum Beispiel die gesamten Genomsequenzierungen durch. Wir untersuchen, was an Mutationen, Varianten im Tumor und in verschiedenen Vergleichsgeweben des Patienten vorhanden ist. Wir führen Transkriptom-Analysen durch. All diese Daten – und das ist ein Ziel, das wir heute noch nicht umsetzen können, aber vielleicht in fünf Jahren – sollen für eine Datensimulation verwendet werden, die Aufschluss darüber geben soll, was das Besondere an diesem individuellen Tumor ist. Der erste Schritt wäre die Identifizierung neuer Biomarker; der finale Schritt ist, den Leuten zu helfen, neue Aufschlüsse über eine individuelle Therapie zu erhalten.

(Folie 14)

In Anbetracht der Zeit gehe ich hierauf nur kurz ein. Viel häufiger als die Analyse eines gesamten Genoms werden heute mit speziellen Verfahren Zielregionen aus dem Genom herausgegriffen. Der klassische Weg war, dass man die Polymerase-Kettenreaktion genutzt und kleine Zielregionen vervielfältigt hat. Bei den derzeitigen Enrichment-Verfahren aber können wir durch spezifische Sonden, die für diese Region homolog sind, Bereiche anreichern. Dies geht bis hin zur Anreicherung des sogenannten Exoms, aller kodierenden Regionen des Menschen. Wie eben dargestellt wurde, macht dies nur ungefähr 2 Prozent des Gesamtgenoms aus. Dies ist also ein sehr sinnvoller Ansatz, um diese Sequenzierungstechnologie im Hinblick auf den heutigen Wissensstand noch effizienter zu nutzen, denn das meiste, was ich interpretieren kann, liegt eindeutig in den sogenannten kodierenden Regionen.

(Folie 15)

Wo stehen wir gegenwärtig? Wir haben als Partner an verschiedenen Ringstudien teilgenommen, zum Beispiel an der sogenannten IRON Study, bei der drei verschiedene Kandi-

datengene für Hematology überprüft wurden. An dieser Studie waren zehn Zentren weltweit beteiligt. Es handelte sich um eine Doppelblindstudie, das heißt, die Zentren wussten nichts über die Genotypen in den Kandidatengenomen.

(Folie 16)

Zehn Institute nahmen teil, davon eigentlich nur zwei wirkliche Sequenzierungsinstitute.

(Folie 17)

Wir konnten eindeutig zeigen, dass die Technologie schon so weit ist, die etablierte Sanger-Sequenzierung zu ersetzen. Wir haben mindestens die gleiche Genauigkeit bei diesem Ansatz, der auf PCR-Fragmenten, also auf vervielfältigten Fragmenten beruht, und können dies mit einem wesentlich höheren Durchsatz durchführen.

(Folie 18)

Was kommt beim Next Generation Sequencing heraus, wenn man eine gute Software hat? Dies ist jetzt auch von dieser Vorfallvortechnologie. Man erhält mit relativ wenig Aufwand eine schöne Liste mit allen Varianten, mit allen genetischen Mutationen in dieser Region: ob diese Varianten bereits bekannt sind, wie häufig sie auftreten, mit welcher Verteilung der sogenannten Sequenzierungs-Reads sie auftreten und so weiter. Wir befinden uns daher inzwischen schon in einer Phase, wo auch Nutzer, die nicht aus einem extrem spezialisierten Labor kommen, diese Technologie nutzen können.

(Folie 19)

Ein wichtiger Punkt ist die Genauigkeit. Das ist noch einmal die Sequenzierungstiefe. In diesem Fall haben wir Sequenzierungsdaten mit einer anderen Methodik arraybasiert verglichen und wir sehen: Ab einer Sequenzierungstiefe, ab einer Abdeckung der entsprechenden Stelle mit dem Faktor 30 erhalten wir sehr gute Qualitätswerte, die für Einzelgenotypisierungen geeignet sind.

(Folie 20)

Auf diesem Dia möchte ich kurz zeigen, dass wir nicht nur die klassische Sequenzierung mit diesen neuen Technologien ersetzen können, sondern wir haben neben dem hohen Durchsatz und dem Kostenfaktor auch methodische Vorteile. Diese Darstellung basiert darauf, dass wir Tumormaterial analysiert haben. Tumormaterial ist – das wissen alle Mediziner hier im Raum besser als ich – heterogenes Material, daher stellt sich die Frage, wie hoch der Tumorenthalt meiner Probe ist. Wie sauber konnte die Biopsie in dem Fall durchgeführt werden?

Wenn man dann schaut, wie weit man mit den unterschiedlichen Technologien herunterreicht; die schwarzen Punkte hier oben sind die gegenwärtige Technologie, die Sanger-Sequenzierung. Hier kann ich Varianten bis zu einer Häufigkeit von 23 Prozent in der Studie detektieren. Mit der Next-Generation-Sequenzierungsmethode, die wir verwendet haben, gelangten wir bis zu einem Detektionslevel von 3 Prozent. Wenn man sich dies prozentual in dieser Studie anschaut, hätte man mit der Sanger-Sequenzierung nur etwas über 60 Prozent der Varianten detektiert, aber mit dieser hochparallelen neuen Sequenzierungsmethode die definierte Hundertermarke.

(Folie 21)

Die Gesamtgenomsequenzierung, die in aller Munde ist und bei der es sich immer schon so anhört, als sei das alles kein Problem und als könnten wir das ganz schnell für 1.000 Dollar machen – das ist der jetzige Stand. In ihrer Publikation haben Lam et al. auch das gemacht, was wir auch betreiben, aber haben es vergleichend ausgewertet. Sie haben zwei völlig unterschiedliche Methoden verglichen: die Methode des gegenwärtigen Marktführers (auf der rechten Seite) und eine Methode einer kommerziellen Firma. Sprich, sie haben die gleichen Genome sequenziert.

Der springende Punkt ist folgender: Wenn man sich die Bestimmung der Varianten anschaut, haben wir nur einen Überlapp von 88,8 Prozent. Jetzt muss man sich die Frage stellen, was diese mehreren hunderttausend Varianten sind, die nur von der einen oder der anderen Methode bestimmt wurden. An diesem Punkt bewegen wir uns gegenwärtig.

Der Autor dieser Studie hat den klugen Schluss in sein Resümee aufgenommen: Man sollte immer zwei völlig unterschiedliche Methoden verwenden, dann hätte man die höchste Genauigkeit. Das kann man so sehen. Wir machen das teilweise so, es ist aber sicherlich gerade bei Gesamtgenomsequenzierungen nicht wirklich praktikabel.

Wir haben jetzt die Situation, dass wir ungefähr 3,3 Millionen Varianten haben, die beide Technologien sauber detektieren. Bei dem Tortendiagramm unten sieht man es noch einmal: Eine Technik hat 350.000 Varianten, die in der anderen Technologie nicht nachgewiesen wurden. Die andere hat ungefähr 100.000, die in der zweiten nicht detektiert wurden.

Ich bin mir aus unseren Erfahrungen sicher: Wir haben gerade bei der Rechentechnologie ein massives Falsch-positiv-Problem. Das heißt, diese Varianten sind nicht real. Das hängt mit dem technologischen Ablauf zusammen. Ich benötige zwar eine gewisse Sequenzierungstiefe, die jedoch leider nicht alles ausgleicht. Wir haben genug Beispiele in unseren Folgestudien gesehen: Wir haben versucht haben, Varianten mit anderen Technologien zu verifizieren, und sie waren einfach nicht auffindbar, und diese Varianten waren auch mit der Ersttechnologie in einer sehr hohen Tiefe abgedeckt. Hier sind offensichtlich im Vorbereitungsprozess, im Prozess der Library-Präparation, Probleme aufgetreten; hier wurden Fehler eingeschleust, die später zu einem falschen Ergebnis geführt haben.

(Folie 22)

Einen Satz möchte ich noch loswerden: Wir sind in der speziellen Situation, dass wir, das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, uns auch hier in Berlin befinden, nämlich in Berlin-Dahlem. Das war gerade ein Parforceritt in 20 Minuten, und alle Anwesenden, die weiter interessiert sind, sind herzlich eingeladen, uns einmal zu besuchen. Es ist etwas anderes, sich diese Gerätschaften anzuschauen und sich dort noch einmal mit den Abläufen vertraut zu machen, als sich dies auf Dias erklären zu lassen. Herzlichen Dank für Ihr Interesse.

### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Herr Timmermann, auch wir bedanken uns. Man sieht, dass die unterschiedlichen Perspektiven immer wieder andere Einblicke ermöglichen.

Das erhoffen wir uns auch von unserem nächsten Redner, Dr. Tobias Ruckes, Marketingleiter für molekulare Diagnostik bei der Qiagen GmbH. Wir freuen uns auf diese Perspektive.

### **Dr. Tobias Ruckes - Qiagen GmbH (Hilden)**

(Folie 1)

Sehr geehrte Mitglieder des Ethikrates, sehr geehrte Teilnehmer dieser Anhörung. Ich freue mich, dass ich eingeladen worden bin, als Vertreter der Diagnostik eine Präsentation zu halten, und möchte gern versuchen, Teile der Technologien, die gerade angesprochen worden sind, nun in eine Routinediagnostik zu übersetzen, die heute schon so durchführbar ist und auch zur Anwendung kommt. Dabei möchte ich mich offenkundigerweise auf Bereiche beschränken, die auch die Firma Qiagen abbildet. Ich möchte auf die personalisierte Medizin eingehen, wobei ich mich in einer definitorischen Problemzone befinde. Die personalisierte Medizin, eine Abgrenzung zur prognostischen Medizin und zur präventiven Medizin ist ein komplexes Thema.

## (Folie 2)

Um es nicht zu komplex zu machen, möchte ich das kurz definieren und sagen, wie wir das aus Sicht der Firma Qiagen aktuell sehen, und möchte mich in diesem Vortrag auf einen Teilbereich beschränken. Im Rahmen der personalisierten Medizin wollen wir uns hier auf eine therapiebegleitende Diagnostik beschränken.

Wie hier mit diesem einfachen Schaubild dargestellt ist, wollen wir durch eine positive Selektion jene Patienten herausfiltern, die tatsächlich von einer bestimmten Therapie profitieren können, zum Beispiel durch neuartige Arzneimittel. Durch diese Selektion mittels molekulardiagnostischer Verfahren wollen wir sicherstellen, dass die richtigen Arzneimittel zum richtigen Zeitpunkt zu den richtigen Patienten gelangen. Wir wollen also am Schluss dieses Bild haben und all jene Patienten von einem bestimmten Therapieverfahren exkludieren, die nicht von einer bestimmten Therapie durch z. B. neuartige Arzneimittel profitieren können.

## (Folie 3)

Wie Sie auf diesem Schaubild sehen – mancher mag es kennen, das ist eine Publikation von 2001 –, geht es um die *current trends* oder *clinical trends in molecular medicine*. Sie sehen hier vereinfacht dargestellt den Anteil von Arzneimitteln, die tatsächlich einen Patientennutzen mit sich bringen und nachweisbar effektiv und wirksam sind.

Im Bereich der Antidepressiva sind das immer noch 60 Prozent. Bei den Krebsindikationen dampft sich das ein auf circa 25 Prozent, lassen Sie es 30 sein. 70 Prozent der heute in der Krebstherapie angewandten Arzneimittel sind nicht oder nur unzureichend wirksam.

Dies ist der Bereich, der für die heute in der Routine durchgeführte genetische Diagnostik im Rahmen der personalisierten Medizin für Qiagen im Fokus steht.

## (Folie 4)

Das sind wieder wissenschaftliche Kurven aus einer wissenschaftlichen Publikation, aber sehr schöne Beispiele, die eindrucksvoll illustrieren, wo die personalisierte Medizin, wo die genetische Diagnostik in der Routine einen positiven Patientennutzen mit sich bringt.

Ich möchte kurz einige Begriffe erklären. KRAS ist einer der Biomarker, die indikativ dafür zeichnen, ob sich eine bestimmte Zelle ungehemmt vermehrt oder nicht. Das ist eines von vielen Molekülen, von Proteinen, von sogenannten Markern, die im Signaltransduktionsgeschehen der Zelle, also den Vermehrungsabläufen der Zelle eine entscheidende Rolle spielen. Wir werden gleich noch auf andere Marker zu sprechen kommen, die haben ähnlich lustige Kürzel wie EGFR, oder VEGFR. Hier ist es KRAS, und das Beispiel, das ich Ihnen mitgebracht habe, ist das metastasierende Kolorektalkarzinom, abgekürzt mit mCRC.

Wenn Sie an einem metastasierenden Kolorektalkarzinom im fortgeschrittenen Stadium erkrankt sind, dann kann ein monoklonaler Antikörper in einem bestimmten neuartigen Medikament zielgerichtet eingesetzt werden, um die Progression des Tumorgeschehens aufzuhalten; hier ist das Beispiel Panitumumab, ein monoklonaler Antikörper, der gegen KRAS gerichtet ist, der Handelsname ist Vectibix. Allerdings ist nur dann möglich, wenn ein bestimmter Mutationsstatus dieses KRAS-Gens vorliegt. Im konkreten Fall ist es der Wildtyp, der Normalstatus. Wenn also der Normalstatus vorliegt (wie hier auf der rechten Seite zu sehen), dann können Sie erkennen, wie an der Progression Free Survival Curve (in Blau dargestellt) ein Patient, der dieser Therapie unterzogen wird, daraus einen Nutzen zieht und eine hohe Lebensqualität, ein verlängertes Überleben zeigt.

Hat er jedoch diese Mutation, dann ist er positiv dafür auf der linken Seite zu sehen. Dann ist die Therapie nicht wirksam, in dem Fall völlig un-

wirksam bzw. gleichzusetzen mit der Standardtherapie, die in der Regel in diesem Stadium aus einer Kombinationstherapie in der Chemotherapie besteht.

Das ist sehr eindrucksvoll. Ein solches Beispiel zeigt auch, dass die Therapiekosten erheblich gesenkt werden können in der holistischen Betrachtung des Krankheitsgeschehens und des Kostenaufkommens, wie hier an diesem Zitat deutlich wird. Ich muss etwas vorsichtig sein, die Gemengelage gerade bei der Kostenbetrachtung ist hoch komplex, aber der Verdacht liegt nahe, dass durch eine gezielte Diagnostik, durch Ausselektieren einer entsprechenden Patientenpopulation, verhindert werden kann, dass ungeeignete Therapien zu Patienten kommen, die nicht davon profitieren. Das hat natürlich einen Kostenfaktor.

Ich hatte versucht, mich an den Fragen zu orientieren, die mir im Vorfeld zu dieser Präsentation mitgegeben worden sind. Hier gibt es also Tests, die werden regulär eingesetzt. Wir werden noch im Detail darauf zu sprechen kommen.

(Folie 5)

Ein weiteres Beispiel ist das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom, auch hier metastasierend, also im fortgeschrittenen Stadium. Hier gibt es verschiedene Biomarker. Ein Beispiel dafür ist der EGFR-Biomarker, ein bestimmter Genabschnitt, der bestimmte Mutationen haben kann, aber nicht muss. In dem Fall verhält es sich genau andersherum wie bei dem vorigen Beispiel. Wenn er Mutationen trägt, dann ist das indikativ dafür, dass der Patient mit sehr großer Wahrscheinlichkeit von einem neuartigen Arzneimittel profitiert; in dem Fall ist es Iressa der Firma AstraSeneca. Es gibt auch andere Arzneimittel, die hier bei dem EGFR-Rezeptor zum Tragen kommen.

Auf der linken Seite sehen Sie: Wenn diese Mutation bzw. ein bestimmtes Mutationsmuster vorliegt, kann unter Einsatz dieses neuartigen Arz-

neimittels die Progression der Krankheit verzögert werden. Wir sprechen hier aktuell von Monaten, aber gleichzeitig wird die Lebensqualität erhöht.

Liegen diese Mutationen nicht vor, dann ist das Arzneimittel nicht nur nicht wirksam, sondern gegebenenfalls sogar nachteilig für den Patienten. Auch hier gibt es Tests, die wir auch zur Verfügung stellen.

(Folie 6)

Hier habe ich Ihnen ein sehr eindrucksvolles Beispiel mitgebracht, das das sehr gut illustrieren kann, mit freundlicher Unterstützung von Professor Frickhofen der Horst-Schmidt-Kliniken in Wiesbaden. Es handelt sich hier wieder um einen anderen Biomarker, der aber auch vorher getestet werden muss. Es handelt sich, wie Sie hier schon erkennen können, um ein Lungenkarzinom, ein broncho-alveoläres Karzinom. Den rechten Lungenflügel des Patienten können Sie hier erkennen. Vor Beginn der Therapie mit diesem neuartigen Arzneimittel (es heißt Crizotinib, Firma Pfizer) ist das Tumorstadium sehr groß, Sie können einen großen Tumor erkennen. Nach vier Monaten bereits bzw. in der Mitte nach zwei Monaten sind das Tumorstadium und die Tumormasse deutlich zurückgegangen. Im Prinzip sehen Sie keine solche Tumormasse in der bildgebenden Diagnostik, hier ganz rechts.

Dieser Patient spielt heute Saxofon und Tennis, hat eine deutliche verbesserte Lebensqualität und ist aktuell arbeitsfähig. Das wird jedoch zurückkommen, er wird an dieser Krankheit erkranken und vermutlich auch daran sterben. Allerdings ist die Überlebensdauer deutlich verbessert, und vor allem hat sich die Lebensqualität deutlich verbessert. Der tatsächliche Patientennutzen ist somit messbar.

Das ist ein Einzelfallbeispiel, davon gibt es aber eine Reihe. Im Schnitt ist der Patientennutzen

aber gegeben; das belegen auch die Statistiken, die ich Ihnen schon gezeigt habe.

In diesem Bild können Sie erkennen, dass es eine Reihe verschiedener Biomarker gibt, die am gerade zitierten Signaltransduktionsgeschehen teilhaben. Ich hatte als Beispiel ein Oberflächenmolekül einer Zelle herausgepickt, der IGFR-Rezeptor oder das KRAS-Protein. Es gibt eine Reihe anderer Biomarker, die hier zum Tragen kommen, und eine Reihe von neuartigen Therapeutika, die an diesen hier dargestellten verschiedenen Biomarkern bzw. den Genprodukten dieser Biomarker angreifen.

Ziel ist nun, eine begleitende Therapie und begleitende Diagnostik zu entwickeln. In den meisten Fällen ist es heute so, dass diese Therapeutika nur dann zur Anwendung kommen können, wenn die begleitende Diagnostik sichergestellt ist. Das ist sehr sinnvoll, sowohl aus ökonomischer Sicht als auch aus Sicht des Patientennutzens.

Es gibt eine Reihe von Partnern auf der Pharmaseite, mit denen die Firma Qiagen zusammenarbeitet. Letzten Endes ist auch eine enge Vernetzung der Diagnostikindustrie mit der Pharmaseite erforderlich.

(Folie 7)

Ich möchte nun etwas konkreter werden und auf die Frage eingehen, die mir im Vorfeld dieser Anhörung gestellt worden ist: Wie ist der Entwicklungsstand der von uns angebotenen Techniken?

Es gibt rund 20 Tests, die heute in der Routineanwendung möglich sind, die unterschiedliche Zulassungsstadien durchlaufen bzw. durchlaufen haben. Einige Beispiele habe ich Ihnen genannt: KRAS, EGFR und BRAF. Es gibt eine Reihe anderer, je nachdem, um welche Krebsindikation es sich handelt.

Es gibt heute mehr als 15 Projekte, die wir mit der pharmazeutischen Industrie diskutieren bzw. kooperieren; das ist die begleitende Diagnostik,

also *companion diagnostics*. Natürlich werden die Diagnostika gemeinsam mit den Therapeutika einer Zulassung unterzogen, so für den europäischen Bereich durch die EMA oder im nordamerikanischen Bereich durch die Food and Drug Administration (FDA).

(Folie 8)

Hier sehen Sie eine Übersicht der heute bereits in der Routinediagnostik zur Anwendung kommenden Biomarkernachweise bzw. der Mutationsmuster dieser Biomarker.

EGFR, KRAS, NRAS usw. haben unterschiedliche Häufigkeiten je nach Krebsindikation. Ich habe Ihnen vorhin EGFR im Zusammenhang mit Lunge vorgestellt und KRAS im Zusammenhang mit Kolorektal, aber das sind keine Exklusivitäten, das heißt, ein und derselbe Biomarker kann in verschiedenen Krebsgeschehen und Krebsentwicklungen eine große Rolle spielen.

Wichtig ist Folgendes: Wie Sie wissen, ist Krebs keine monokausale, sondern eine polykausale Erkrankung, wahrscheinlich in den meisten Fällen auch eine polygenetische Erkrankung. Es kommt also nicht nur ein einziger Biomarker zum Tragen, sondern eine Vielzahl von Biomarkern.

Das wiederum hat eine große Bedeutung für die zukünftige technologische Entwicklung, die auch schon angesprochen worden ist. Das ist heute in der Routineanwendung möglich und auch an Tests verfügbar.

Eine Reihe anderer neuer Biomarker sehen Sie hier rechts. Die Kürzel stehen für bestimmte Genorte, die im onkologischen Geschehen eine große Rolle spielen, möglicherweise auch in anderen Indikationsbereichen.

Das ist auch ein ziemlich wissenschaftliches Slight. Ich wollte es dennoch mitbringen, um Ihnen zu zeigen, dass es je nach Genort und Biomarker unter Umständen unterschiedliche Komplexitätsgrade im Nachweis dieser Mutationsmuster geben kann.

(Folie 9)

Das erstgenannte Beispiel – Sie erinnern sich: KRAS im Kolorektalkarzinom – ist vergleichsweise einfach nachzuweisen. Es gibt nur eine Hand voll verschiedener einzelner Mutationen, die hier nachzuweisen sind im konkreten Fall. Bei EGFR, Lungenkarzinom, sind es immerhin 29. Das heißt, wenn Sie einen Patienten analysieren, diagnostizieren, befunden für dieses Mutationsmuster, schauen Sie sich 29 einzelne Mutationen an, und zwar 29 klinisch relevante, als solche klinisch validierte Mutationen. Es könnten theoretisch mehr sein, nur ist nicht klar, ob es sich tatsächlich um klinisch validierte bzw. relevante Mutationen handelt.

Alle davon sind relevant und wichtig. Gelb sind aktivierende Genmutationen dargestellt. Rot ist auch sehr wichtig, gerade im Zusammenhang mit den neuartigen Arzneimitteln: Es ist nicht nur eine aktivierende Genmutation, sondern wenn Sie diese Mutation tragen, dann profitieren Sie nicht von den neuen Arzneimitteln, denn Sie tragen eine Resistenz gegen die neuen Arzneimittel.

Mit diesem Schaubild wollte ich nur verdeutlichen: Es ist nicht trivial, es ist komplex, und das gilt es insbesondere auf Seiten der befundenden Pathologielabore zu beachten.

(Folie 10)

Welche Techniken kommen zum Einsatz? Sie wurden im Prinzip schon erwähnt. Wir selbst bieten als Diagnostikunternehmen eine Produktlinie an, die nennt sich *therascreen*. Das sind regulatorisch geprüfte Produkte, es handelt sich um vollvalidierte Testprozesse. Ich möchte kurz darauf eingehen, warum das sehr wichtig ist.

Vorher ganz kurz: Welche beiden verschiedenen Technologien kommen zum Einsatz? Zum einen die Echtzeit-PCR, eine Variante der Polymerase-Kettenreaktion, die schon beschrieben worden ist, und zum anderen ein Sequenzierungsverfahren, das sich Pyrosequenzierung

nennt; Sie hatten es in einer der letzten Folien von Herrn Timmermann schon kurz sehen können.

Beide Verfahren sind sehr gut für diese genetische Diagnostik im Rahmen der onkologischen Indikationen geeignet. Die Pyrosequenzierung ist ein sehr effizientes, schnelles Verfahren. Es erlaubt die Detektion und den Nachweis von Mutationen, die bisher nicht beschrieben worden sind, im Gegensatz zur Polymerase-Kettenreaktion. Ansonsten hängt es etwas von der Präferenz des untersuchenden Labors ab, welche Technologie zum Einsatz kommen soll.

(Folie 11)

Gerade bei Patienten, die im fortgeschrittenen Stadium an Krebs leiden bzw. möglicherweise daran sterben werden, ist es wichtig, dass die Befundung schnell stattfindet. Erforderlich ist eine enge Absprache zwischen der Onkologie, dem Kliniker auf der einen Seite und dem Pathologen auf der anderen Seite sowie damit verbunden eine möglichst schnelle Befundung. Unabhängig davon, ob es ein Sequenzierungsverfahren oder ein PCR-Verfahren ist: Es soll und muss schnell gehen.

In der Regel dauern solche Abläufe in einem gut validierten und qualitätsgesicherten Labor etwa drei Stunden vom Eingang der Probe bis zum Ergebnis. Ganz so schnell geht es oft allerdings nicht, weil die Laborlogistik das nicht zulässt. Das Verfahren, der eigentliche Testprozess selbst ist aber in dieser Zeit durchzuführen.

(Folie 12)

Wie ich eingangs schon sagte, fokussieren wir uns heute auf die Krebsindikationen, zum einen, weil es bereits Therapeutika gibt, die hier gezielt zum Einsatz kommen können. Die Zukunft geht auch in andere Bereiche, zum Beispiel in neurodegenerative Indikationsbereiche – Alzheimer ist ein Beispiel für das zentrale Nervensystem –, in den Bereich der Autoimmunerkrankungen und in

diverse andere. Der Fantasie sind im Prinzip heute keine Grenzen gesetzt.

Das klingt spannend und toll, das ist es auch, allerdings muss immer klinisch sauber validiert und geprüft werden, ob der Patientennutzen tatsächlich gegeben ist.

Bei vielen Diagnostikverfahren im Bereich insbesondere der prädiktiven Medizin ist das nicht zwingenderweise der Fall. Sie haben dann eine Fülle an Informationen, von Datenmaterial, die es auszuwerten gilt, und dann haben Sie eine Wahrscheinlichkeit von, weiß nicht, 25 Prozent, an Alzheimer zu erkranken. Was machen Sie mit dieser Information? Das ist nicht zwingend zielführend, während Sie hier sehr konkret und zielgerichtet sind und auf jeden Fall einen Patientennutzen sehen und Evidenz dafür haben, dass das etwas bringt.

(Folie 13)

Welche neuen technischen Entwicklungen zeichnen sich ab? Heute machen wir Einzelbiomarkertestung, sequenziell oder sukzessiv, einer nach dem anderen. Das wird sicherlich nicht so bleiben. Wir werden uns weiterentwickeln, auch in der Routinediagnostik. Im Bereich der Forschung ist das schon der Fall. Wir müssen uns hinentwickeln zu einem parallelen Testen verschiedener Biomarker im Sinne eines Multiplexing-Verfahrens, im Sinne einer Multi-Marker-Testung, schon deswegen, weil immer neue Biomarker klinisch validiert, klinisch geprüft werden und in der Routine zum Einsatz kommen sollen. Damit ist das Zusammenspiel aller Biomarker auch für die Entwicklung neuer Pharmazeutika oder Therapeutika hoch relevant.

Eine begleitende Diagnostik wird also künftig nicht daraus bestehen können, einzelne Biomarker isoliert zu betrachten, sondern die gesamte Gemengelage zu betrachten. Davon sind wir nicht mehr weit entfernt, das wird so geschehen. Natürlich stellt sich dann, wenn Sie über Routinediagnostik sprechen, die Frage der

monetären Situation: Lässt sich das erstatten? Ist das tragfähig? usw. Aber technologisch ist das heute kein Problem und es wird sich sicherlich dorthin entwickeln.

(Folie 14)

Abschließend hatte ich Ihre Fragen noch einmal wortwörtlich aufgenommen und versucht zu beantworten. Wir können das gern im Rahmen der anschließenden Diskussion machen. Es kommt eine Vielzahl von Aspekten zum Tragen, die in einem 20-Minuten-Referat nicht komplett abgedeckt werden können. Jedenfalls sind wir vorbereitet für die folgende Diskussion. Damit bedanke ich mich für die Aufmerksamkeit.

(Applaus)

### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Herr Dr. Ruckes, herzlichen Dank, Sie haben in die Anwendung der Gensequenzierung, Diagnostik im Rahmen der Therapie eingeführt. Das Thema wird von Dr. Christian Meisel von der Roche Pharma GmbH weitergeführt werden. Ich vermute, es wird noch stärker um die Bedeutung von genetischen Untersuchungen im Rahmen der Arzneimittelentwicklung und -anwendung gehen.

### **Dr. Christian Meisel · Roche Diagnostics GmbH (Penzberg)**

(Folie 1)

Vielen Dank, Frau Kollek, sehr geehrte Damen und Herren, herzlichen Dank für die Einladung. Ich freue mich sehr, Ihnen hier aus der Sicht eines forschenden Unternehmens, das nicht nur auf der pharmazeutischen Seite tätig ist, sondern auch auf der diagnostischen Seite, den aktuellen Stand der personalisierten Medizin darzulegen und in die Diskussion einzutreten, wie wir glauben, wie sich die Zukunft entwickeln wird.

Ich freue mich auch persönlich, hier in Berlin zu sein. Ich habe viele Jahre während meiner akademischen Zeit an der Charité im Bereich der

personalisierten Medizin gearbeitet, und es ist schön, zurückzukommen. Derzeit bin ich in Roche in unserem Standort in Penzberg in der Nähe von München für die Onkologie verantwortlich und dort für die translationale Medizin. Diese beschäftigt sich auf der einen Seite mit Biomarkern, und vor allem mit der frühen klinischen Entwicklung von Arzneimitteln.

(Folie 2)

Ich möchte kurz definieren, was wir unter personalisierter Medizin verstehen; Herr Ruckes hat schon eine ähnliche Definition gegeben. Für uns ist die personalisierte Medizin die Verknüpfung einer präziseren Diagnostik mit verbesserten zielgerichteten Therapien, was letztlich zu sicheren, wirksamen und besseren Therapien führen wird.

Um das erreichen zu können, ist es notwendig, dass wir verstehen, wie unterschiedlich die Krankheiten sind (die Diversität von Erkrankungen, vor allem auch molekulare Untergruppen von Erkrankungen). Gleichzeitig ist es wichtig zu verstehen, wie unterschiedlich die Patienten sind. Auf diese zwei Ebenen müssen wir uns hier einstellen. Je besser wir das verstehen, umso besser wird es gelingen, Angriffspunkte, Targets von Arzneimitteln zu finden und diese Arzneimittel zu entwickeln. Wenn das gelingt, dann wird sich auch die Qualität und die Effizienz der Forschung verbessern, und es werden gleichzeitig mit den Arzneimitteln, die wir entwickeln, auch Biomarker und diagnostische Tests zur Verfügung gestellt, sodass den Ärzten in der klinischen Routine ein Handwerkszeug an die Hand gegeben haben, wie sie damit umgehen werden.

Personalisierte Medizin ist aus unserer Sicht nicht nur wichtig für eine Optimierung der Patientenversorgung, auch wenn das offenkundig das zentrale Anliegen der personalisierten Medizin ist. Die personalisierte Medizin ändert auch die Art, wie wir Medikamente, Tests und Biomarker entwickeln.

(Folie 3)

Die Vorteile der personalisierten Medizin liegen bei allen Interessensgruppen im Gesundheitswesen: als Allererstes bei den Patienten, die von einer optimierten Therapie profitieren, aber auch bei den Ärzten, bei den Regulierungsbehörden und – das ist ja derzeit bei uns ein großes Thema – bei den Kostenträgern, die mit Hilfe der personalisierten Medizin einen effizienteren Einsatz der vorhandenen Mittel im Gesundheitswesen sicherstellen können.

(Folie 4)

Folgender Punkt ist mir besonders wichtig, weil es darüber immer viele Diskussionen gibt: Die personalisierte Medizin in dem Sinne, wie wir das heute gehört haben, ist schon Realität. Es ist nicht irgendeine Zukunftsvision, sondern personalisierte Medizin ist Realität.

Sie alle kennen das Beispiel Herceptin, das bei dem HER2-überexprimierenden Brustkrebs und auch bei Magenkrebs eingesetzt wird. Das war das Paradebeispiel der personalisierten Medizin. Es ist etwa zwölf Jahre alt und es war lange Zeit auch das einzige Beispiel einer personalisierten Medizin.

Das hat sich komplett geändert. Personalisierte Medizin ist heute wesentlich breiter Realität. Ich möchte Ihnen nachher ein aktuelles Beispiel aus der Therapie des Melanoms zeigen.

Auf diesem Slide sehen Sie eine Reihe von Arzneimitteln, die sich in der letzten Phase der klinischen Arzneimittelentwicklung befinden. Sie stammen aus unserer Pipeline, aus verschiedenen therapeutischen Bereichen, der Onkologie, aber auch Asthma, Inflammationserkrankungen, Virologie, Therapie des Hepatitis-C-Virus. Wenn sich diese Arzneimittel, die sich, wie gesagt, in der dritten und letzten Phase der klinischen Arzneimittelentwicklung befinden, weiterhin so exzellent entwickeln werden und in die klinische Routine eingeführt werden, werden sie ein begleitendes prädiktives Diagnostikum haben, das

vorhersagen wird, ob die Patienten die Chance haben, auf dieses Arzneimittel anzusprechen.

Das möchte ich hier noch einmal festzuhalten: Die personalisierte Medizin wird zunehmend in der Breite in der klinischen Routine Realität werden.

(Folie 5)

Einen wesentlichen Aspekt darf man nicht vergessen: Die Komplexität in der Forschung und Entwicklung steigt durch die personalisierte Medizin erheblich. Früher, als man nur Arzneimittel entwickelt hat und sich über die prädiktiven Biomarker wenig Gedanken gemacht hat, war es ein Glücksfall, erfolgreich ein Arzneimittel, das einen erheblichen Patientennutzen bringt, von der Idee bis in die klinische Routine zu entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit, dass das gelang, liegt Schätzungen zufolge im Bereich von etwa eins zu einer Million.

Wenn Sie sich nun überlegen, dass Sie in Zeiten der personalisierten Medizin zusätzlich zu dieser Entwicklung eines Arzneimittels auch einen prädiktiven Test entwickeln wollen, der vorhersagt, ob Patienten von diesem Arzneimittel profitieren werden, haben Sie nicht nur die Entwicklung des Arzneimittels, sondern auch die Entwicklung des prädiktiven Tests. Sie müssen den Test finden, Sie müssen den Biomarker finden, ihn validieren. Hier unten sehen Sie: Wir beginnen ganz früh in der Forschung ganz breit mit dem Einsatz von Multiplex-Verfahren, High-throughput-Verfahren in der Forschung, und wir versuchen, Tausende von Markern parallel exploratorisch zu evaluieren. Wenn diese Marker während der weiteren Entwicklung weiter und weiter bewertet und evaluiert werden, fällt die Mehrzahl dieser Marker heraus, weil sie sich nicht als nützlich erweisen.

Wenn man Glück hat und es richtig macht, bleibt am Schluss ein Marker übrig, vielleicht auch ein Marker-Panel, der ausreichend validiert ist, so dass er Eingang in die klinische Routine finden

kann, weil dieser Marker validiert ist und medizinische Entscheidungen beeinflussen kann.

Als wesentliche Aussage möchte ich Ihnen mitgeben, dass der Einsatz von High-Throughput-Verfahren und Multiplex-Verfahren heute in der personalisierten Medizin, in der Forschung stattfindet. Dennoch sehen wir derzeit durch die Validierung eine wesentlich höhere Komplexität der Forschung und Entwicklung für die personalisierte Medizin.

(Folie 6)

Das ist der Grund, warum so eine enge Interaktion zwischen der pharmazeutischen Entwicklung des Wirkstoffes und der diagnostischen Entwicklung eines entsprechenden Tests erforderlich ist. In den frühen Bereichen der Forschung geht es im Wesentlichen darum, dass die pharmazeutischen und diagnostischen Entwickler Know-how und Expertise austauschen können. Wenn klar ist, welcher Test ausreichend gut ist, sodass er entwickelt werden kann, dann geht es darum, diesen Test zusammen mit dem pharmazeutischen Produkt optimal und effizient zu entwickeln. Parallel wird das Arzneimittel und das Diagnostikum entwickelt, und wenn beide zusammen zur Zulassung eingereicht werden und dann zugelassen sind, dann ist der nächste Schritt, der erfolgen muss, diesen Test zusammen mit dem Medikament in der klinischen Routine einzusetzen.

Dazu ist es notwendig, dass diese Tests standardisiert sind und auch auf Plattformen etabliert sind, die in der klinischen Routine vorhanden sind. Es bringt nichts, wenn es nur ein Labor auf der Welt gibt, das den Test machen kann.

Sie sehen hier, warum dies auch für uns so wichtig ist. Wir haben ein diagnostisches und ein pharmazeutisches Unternehmen unter einem Dach, weil diese beiden Entwicklungsrichtungen im Bereich der personalisierten Medizin aneinander angepasst sind und eng zusammenarbeiten müssen.

## (Folie 7)

Ich möchte an einem konkreten, aktuellen Beispiel aus der Onkologie, einem metastasierten Melanom, den aktuellen Stand, wie wir die personalisierte Medizin derzeit sehen, zeigen.

Für die Nicht-Mediziner unter Ihnen: Das Melanom, der schwarze Hautkrebs, ist keine seltene Krebserkrankung. Etwa 200.000 neue Fälle werden pro Jahr weltweit diagnostiziert. Die Inzidenz, also die Neuerkrankungsrate, wird sich wahrscheinlich in den nächsten zehn Jahren verdoppeln, zu einem guten Teil durch die erhöhte UV-Einstrahlung.

Das Melanom ist eine wirklich tödliche Erkrankung. Sobald das Melanom metastasiert hat, beträgt das durchschnittliche Überleben nurmehr wenige Monate, sechs, acht, zehn Monate, etwas in dieser Größenordnung. Bei dieser tödlichen Erkrankung gab es in den letzten dreieinhalb Jahrzehnten keinerlei Fortschritte, die dazu geführt hätten, dass die Patienten länger leben würden. Über dreieinhalb Jahrzehnte war es im metastasierten Stadium ein Todesurteil innerhalb kurzer Zeit.

In diesem metastasierten Melanom gibt es ein Gen, das besonders interessant ist. Sie müssen sich den Namen nicht merken, das ist das BRAF-Gen. Dieses Gen kodiert für eine Kinase, und die ist sehr häufig mutiert. Wir wissen, dass in mehr als 50 Prozent aller metastasierten Melanome diese BRAF-Kinase mutiert ist. Interessanterweise gibt es eine einzige Mutation, deren Name hier genannt ist, die in über 90 Prozent der Fälle für diese Mutation verantwortlich ist. Wenn diese Mutation vorliegt, bewirkt sie, dass diese BRAF-Kinase ihren Signaltransduktionsweg anschaltet, überexprimiert und die Tumoren sehr schnell proliferieren. Diese BRAF-Kinase ist also gewissermaßen ein Wachstumsbeschleuniger.

## (Folie 8)

Wir haben nun ein Arzneimittel entwickelt, das spezifisch diese eine Mutation der BRAF-Kinase hemmt. Dieses Arzneimittel dockt nur an dieser Mutation an, nicht im Wildtyp und nicht im gesunden Gewebe. Es ist ein speziell auf diese Mutation hin entwickeltes Arzneimittel. Wenn es eingesetzt wird, bewirkt es, dass die BRAF-Kinase, dieser Signaltransduktionsweg blockiert und das Tumorwachstum dadurch gehemmt wird.

Das ist ein paradigmatischer Fall der personalisierten Medizin, wie wir ihn heute häufiger sehen: ein Arzneimittel, das spezifisch auf eine molekulare Aberration hin entwickelt wurde. Diese BRAF-Mutation liegt vor, und dieses Arzneimittel erlangt dadurch eine höhere Wirksamkeit und eine bessere Sicherheit, weil es nicht das gesunde Gewebe angreift.

Im gleichen Atemzug muss man sagen, dass nur die Patienten, die diese Mutation in ihrem Tumor tragen, auf dieses Arzneimittel ansprechen werden, nicht aber die Patienten, die den BRAF-Wildtyp haben.

Eine solche Situation werden wir zunehmend in der Onkologie zum Beispiel sehen. Hier bedeutet es: Wenn Patienten ein malignes Melanom haben, müssen sie danach getestet werden, ob sie positiv für diese BRAF-Mutation sind. Dazu muss ein entsprechender Test in einer entsprechenden Testqualität entwickelt werden. Das haben wir gemacht und diesen Test gleichzeitig mit dem neuen Arzneimittel entwickelt.

Dieser Test wird in einer Zeit von etwa drei Stunden im Labor angewendet. Dann gibt der Test dem Arzt die Information zurück: Dieses Melanom ist positiv oder negativ für diese BRAF-Mutation. Nur die positiven Patienten werden mit dem Zelboraf behandelt, die anderen Patienten nicht.

## (Folie 9)

Hier sehen Sie das Potenzial, das in der personalisierten Medizin heute steckt, an einem konkreten Beispiel, dem tödlichen metastasierenden Melanom. Wir haben das Zelboraf relativ rasch in die klinische Entwicklung gebracht und waren positiv überrascht und fasziniert, was wir schon in den ersten Phasen der Arzneimittelentwicklung gesehen haben: Die Mehrzahl der Patienten haben innerhalb weniger Tage auf dieses Arzneimittel angesprochen.

Sie sehen hier einen Patienten, der multiple Metasen, kutan, aber auch in den Lymphknoten hat, vor der Behandlung und nach 15 Wochen mit der Behandlung mit Zelboraf. Die Metastasen sind geschrumpft, verschwunden. Dieser Patient ist dennoch nicht geheilt. Aber er hat eine andere Lebensqualität, wie Sie sich vorstellen können, und er wird deutlich länger überleben als ohne dieses Medikament.

So etwas hatten wir in der Melanomtherapie bisher noch nie gesehen. Wir haben dieses Arzneimittel dann in große klinische Studien gebracht, die alle publiziert sind. Hier die Phase-3-Studien, New England Journal. Wir konnten zeigen, dass dieses Medikament nicht nur die Metastasen und die Tumoren zum Schrumpfen bringt, sondern dass die Patienten auch wesentlich länger leben. Das Risiko, dass die Erkrankung fortschreitet, wurde massiv reduziert. Das sind Prozentzahlen, die wir in der Onkologie praktisch sonst nie sehen. Patienten mit metastasiertem Melanom haben ein durchschnittliches Überleben von sechs bis zehn Monaten; unter der Therapie mit diesem Zelboraf lebten etwa 40 Prozent der Patienten noch nach zwei Jahren.

Damit wollte ich Ihnen an einem aktuellen Beispiel – das Medikament ist inzwischen in den USA, in Europa zugelassen – zeigen, was durch die Anwendung der personalisierten Medizin heute möglich ist.

## (Folie 10)

Insgesamt sehen wir heute für die Onkologie, dass sich die Therapie wesentlich geändert hat. Der Patient sieht den Onkologen; durch den Chirurgen wird der Tumor herausoperiert, der Tumor kommt zum Pathologen; dieser schneidet den Tumor in Scheiben und beurteilt dann rein morphologisch durch das Mikroskop: Ist das ein Melanom? Ist es keins? Wie tief ist die Eindringtiefe? Das gibt es schon seit vielen Jahren.

Was jetzt neu ist, für das Melanom und zunehmend auch für andere Karzinome, ist, dass zusätzlich molekulare Tests an den Tumoren durchgeführt werden. Für das Melanom ist heute Standard der Therapie, dass der Pathologe nicht mehr nur sagt: „Ja, das ist ein Melanom und es hat diese oder jene Eindringtiefe“, sondern es kommt auch die molekulare Diagnose, wenn man das modern macht, der Patient ist positiv oder negativ für die BRAF-Mutation. Mit diesem Wissen ist es möglich, die molekulare Diagnose mit dem entsprechenden Medikament zu verknüpfen, um ein Langzeitüberleben zu ermöglichen.

## (Folie 11)

In diesem Paradigma handelt es sich derzeit im Wesentlichen um Einzeltests. Bei BRAF-Mutation oder KRAS-Mutation sind es Einzeltests. Wenn wir uns aber anschauen, wie heute Arzneimittel entwickelt werden – ich gehe hier auf keinen einzelnen Marker ein, sondern möchte Ihnen nur einen Ausschnitt zeigen aus der Entwicklung dieses Zelboraf, das ich Ihnen gerade gezeigt habe –, welche Breite an Markern wir dort allein in der frühen klinischen Entwicklung analysiert haben, in der frühen Arzneimittelentwicklung durch den Einsatz von Multiplex-Verfahren, Sequencing, Expressionsanalysen, dann können Sie sich leicht vorstellen, dass das, was wir derzeit in der Arzneimittelentwicklung machen, mit einer gewissen Zeitverzögerung auch in die klinische Routine Eingang finden wird. Da wir derzeit nur Einzeltests haben,

muss man sich langsam geistig darauf vorbereiten, dass es in Zukunft Marker-Panel werden können (wann auch immer das stattfinden wird) und auch andere Methoden hier Eingang finden werden.

Um das zu machen und um diese Daten zu erzeugen, brauchen wir derzeit in der Forschung und Entwicklung ein breites technologisches Portofolio. Über Sequenzierung ist heute schon einiges gesagt worden. Es gibt aber auch andere Methoden, gewebsbasierte Methoden, die multiplexfähig sind, zum Beispiel Expressionsanalysen. Man muss man sich das vor Augen halten, dass das derzeit schon Standard ist für Forschung und Entwicklung in der Arzneimittelentwicklung und irgendwann auch in die klinischen Routine Eingang finden wird.

(Folie 12)

Meine letzte Folie, die ich vor der Zusammenfassung zeigen möchte, ist ein aktueller Artikel aus dem JCO, dem Journal of Clinical Oncology, das ist das onkologische Hauptjournal, in dem zusammengefasst ist, wie heute Lungenkrebs charakterisiert wird. Das sind, wie ich Ihnen schon gezeigt habe, zwei Bereiche. Auf der einen Seite schaut der Pathologe den Lungenkrebs an und sagt: Das ist ein Plattenepithelkarzinom, das ist ein drüsiges Karzinom, ein Adenokarzinom oder irgendeine andere Form.

Auf der anderen Seite ist es so, dass es inzwischen eine Reihe von molekularen Subtypen gibt, EGFR, KRAS, ALK, BRAF usw., die relevant sind. Es gibt viele Zentren auf der Welt (vor allem in den USA, aber zunehmend auch in Europa), in denen regelhaft die Patienten nach diesen molekularen Subtypen untersucht werden. Der Grund, warum das gemacht wird, ist einfach der, dass diese molekularen Subtypen inzwischen therapeutische Entscheidungen beeinflussen. Wir hatten es gerade bei Herrn Ruckes gesehen, dass EGFR-Mutationen das Ansprechen auf Tarceva vorhersagen. Patienten mit einer EGFR-Mutation brauchen ein Anti-

EGFR-Small-Molecule. Wir wissen, dass Patienten, die ein ALK Rearrangement haben, von Crizotinib profitieren. Für die anderen Substanzen hier gibt es zwar, bis auf das HER2, noch keine Medikamente auf dem Markt, aber es gibt Medikamente in der späten Phase der Arzneimittelentwicklung, sodass man Patienten, die austherapiert sind, in entsprechende Studien bringen kann, sodass sie von gegen diese Subtypen gerichteten Therapien profitieren können.

Meine Take-home-Message ist, dass die molekulare Charakterisierung von onkologischen Erkrankungen an spezialisierten onkologischen Zentren heute bereits Marker-Panel umfasst, weil diese Marker-Panel die Therapierichtungen, die Auswahl von Therapien beeinflussen können.

(Folie 13)

Ich möchte zusammenfassen, welche Punkte aus meiner Sicht, also aus Sicht des forschenden Unternehmens, relevant sind.

- Die personalisierte Medizin (die präzisere Diagnostik und zielgerichtete Therapie) ist ein wichtiger Schritt für die Optimierung der Patientenversorgung.
- Sie ist heute schon Realität, nicht nur in der Onkologie, sondern auch in einer Reihe weiterer Krankheitsgebiete. Sie gewinnt in der Forschung und Entwicklung immer mehr an Bedeutung. Ich habe Ihnen das an einem Beispiel, dem Zelboraf, angedeutet. Aus unserer Sicht wird sich das in die klinische Routine entwickeln.
- Die prädiktiven Biomarker zur Optimierung der Therapie, über die wir heute viel gesprochen haben, sind zentral für die personalisierte Medizin. Die Anzahl der validierten Biomarker, die prädiktiv sind und Eingang in die klinische Routine gefunden haben, steigt kontinuierlich. Mit jedem neuen Medikament, das auf diese moderne Art entwickelt wird, kann ein

weiterer Marker Eingang in die klinische Routine haben.

- Derzeit ist die Mehrzahl der prädiktiven Biomarker noch Einzeltests, so wie die BRAF-Mutationen.
- In Forschung und Entwicklung werden derzeit schon Multiplex-Panels eingesetzt, sodass wir uns darauf vorbereiten müssen, dass sie irgendwann die klinische Routine erreichen werden.
- In Zukunft werden nicht nur die Multiplex-Biomarker aus der klinischen Routine nicht mehr wegzudenken sein, sondern auch insgesamt Tests mit höherer Komplexität, Gewebetests kombiniert mit molekularen Tests-

Damit bin ich am Ende und ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

(Applaus)

### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Vielen Dank, Herr Dr. Meisel und auch allen anderen Referenten, für diese wirklich informativen Vorträge. Wir brauchen jetzt sicherlich etwas Zeit, um das zu verdauen, bevor wir in die Fragerunde gehen. Deshalb gehen wir jetzt erst einmal alle essen. Es war organisatorisch nicht anders machbar. Wir treffen uns wieder um 13:00 Uhr, dann beginnt die Fragerunde hier im Ethikrat.

## **Erste Befragung durch die Mitglieder des Ethikrates**

### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Wir beginnen jetzt mit der ersten Diskussionsrunde der ersten vier Vorträge von heute Vormittag. Weil es thematisch unterschiedliche Schwerpunkte waren, wäre es vielleicht sinnvoll, wenn wir zuerst die Fragen an die ersten beiden Referenten richten, aber ich möchte nichts vorstrukturieren. Wenn Sie das anders machen möchten, ist das auch in Ordnung.

### **Prof. Dr. med. Jens Reich (Deutscher Ethikrat)**

Ich fand alle Vorträge sehr aufschlussreich und interessant und denke, es wird sich erheblicher Diskussionsbedarf ergeben. Herzlichen Dank auch im Namen von allen.

Zu Herrn Lackner habe ich eine Frage: Sie waren sozusagen die Grundlage von allem und sind auf die Preise und das sinkende Preisniveau des Genomsequenzierens eingegangen. Bitte erklären Sie doch einmal, was diese Kosten bedeuten. Sind das die reinen Sequenzierungskosten, also das, was die Maschine macht und ihre Abschreibung usw.? Oder was für ein Umfeld gehört dazu? Wie teuer ist es, alles vorzubereiten? Oder umfassen die Kosten, die Sie angegeben haben und wenn über das 1.000-Dollar-Genom usw. gesprochen wird, schon alles einschließlich der Umsatzsteuer usw.?

Das möchte ich gern wissen, was diese Zahlen bedeuten, die auch von anderen Vortragenden und in der Literatur, in Zeitungen usw. immer wieder genannt werden. Was müssen wir uns darunter vorstellen?

Das Zweite richtet sich an Herrn Timmermann. Vielleicht können Sie diese Fehlerabschätzung noch einmal genauer erklären. Wir haben heute von 0,00013 Prozent gehört und andererseits zum Schluss von 16 Prozent. Mich würde interessieren, mit welcher Fehlerrate muss man rechnen bei einer Genomsequenzierung, die von Anfang an, mit allen Klonierungen gemacht wird in ein oder zwei Etappen, wenn man eine Genomsequenz ermittelt? Das wären meine beiden Fragen.

### **Karl Lackner (Universität Mainz)**

Die erste Frage könnte mir mein kaufmännischer Vorstand fast auch stellen, was ist da alles drin ...

**Jens Reich (Deutscher Ethikrat)**

Wenn wir das beurteilen sollen, müssten wir das genau wissen, worauf sich die Schätzungen beziehen.

**Karl Lackner (Universität Mainz)**

Das ist definitiv nicht vollständig. Was nach meinem Verständnis komplett ausgeblendet wird, sind die Kosten für die Datenanalyse, die dahinterstehen. Wir reden hier nur über die Generierung der initial prozessierten Daten. Mehr ist das nicht. Vielleicht muss man noch einen zweiten Aspekt dazu bringen: Diese Kosten sind kalkuliert unter optimalen Bedingungen. Ich kann das noch einmal an einem anderen Beispiel aus der täglichen Labordiagnostik erläutern oder aus dem täglichen Leben:

Wenn Sie irgendwelche Dinge produzieren – hier sind es genetische Informationen –, haben die Kosten etwas mit der Serienlänge Ihrer Produktion zu tun. Das ist wie bei VW: Wenn Sie eine Million Golf im Jahr produzieren und verkaufen, ist der Preis günstiger, als wenn Sie nur 100.000 im Jahr produzieren. Das haben wir hier auch. Sie müssen also davon ausgehen, dass diese Kosten auf eine optimale Auslastung der Systeme kalkuliert sind. Das erreichen Sie unter realen diagnostischen Bedingungen in aller Regel nicht. Das muss man klar sagen.

Was ist an weiteren Overheadkosten enthalten? So transparent sind diese Darstellungen nicht, also wie viel aus der Probenvorbereitung noch mit eingerechnet wird und wie viel nicht mehr mit dabei ist. Sie bekommen eine grobe Kalkulation der Zahlen, aber keine Aufschlüsselung wie in einer Bilanz, was genau dahintersteht. Ich gehe davon aus, dass die realen Kosten deutlich höher sind als die Kosten, die wir dort im Augenblick sehen, bis zur Interpretation der Daten.

**Bernd Timmermann (Max-Planck-Institut für molekulare Genetik)**

Vorab noch etwas zu den Kosten. Für diese Hochdurchsatzgeräte kann man es ganz einfach sagen: Die Kosten, die von den Firmen angegeben werden und die in der Presse auftauchen, sind die reinen Kosten für die Sequenzierkits ohne Mehrwertsteuer. So simpel ist das. Nicht berücksichtigt werden die Personalkosten, die Overheadkosten für Geräteabschreibung und schon gar nicht, wie Herr Lackner auch sagte, die Datenauswertung. Ich sage das deshalb so deutlich, weil ich ja als Serviceeinheit im Grunde für die Max-Planck-Gesellschaft arbeite und mich auch selbst finanziere. Das heißt, ich muss diese Kosten wieder hereinholen, und wenn ich mir meine Kostenkalkulation anschau, dann können Sie alles, was von den Firmen in der Presse auftaucht, locker verdoppeln; dann sind wir bei den realen Kosten, wie ich sie empfinden würde. Die Firmen vereinfachen gerne, und ein Stück weit ist das natürlich auch Marketing. Entschuldigung, aber das war nur eine Anmerkung dazu.

Zur Fehlerquote oder der Fehlerrate: Das ist bei den Gesamtgenomsequenzierungen sehr schwierig zu sagen. Wer vielleicht etwas aus dem Bereich ist, dem müsste heute ein Widerspruch in meinem Vortrag aufgefallen sein. Ich habe eine kleine Studie vorgestellt, wo wir Kandidatengene analysiert haben und wo ich gesagt habe, wir hatten – auch wenn es das in der Biologie nicht gibt – eine schon fast perfekte Genauigkeit, wenn man es mit der klassischen Sequenzierung vergleicht. Die Zielregion und kleinere Bereiche kann ich mit einer dieser Technologien mit einer extrem hohen Genauigkeit analysieren; man geht dann von 99,99 Prozent aus.

Die Frage aber von Ihnen richtete sich ja auf diese Gesamtgenomsequenzierung, und Sie haben das natürlich als Bioinformatiker schnell überschlagen. Wenn man jetzt die Varianten

nimmt, die nur die eine Technik hatte und die wir in der anderen nicht hatten, wären wir wahrscheinlich bei diesen 16 Prozent. Das Problem ist aber: Ich kann nicht genau sagen, wie viele dieser zusätzlich bestimmten Varianten falsch sind und wie viele richtig. Diese Studie, die ich dort zitiert habe (das war ja nicht unsere eigene Arbeit), ist sehr interessant. Es wurde versucht, eine kleine Schnittmenge noch einmal mit einer dritten Technologie, nämlich mit der Sanger-Sequenzierung zu verifizieren. Diese kleine Schnittmenge waren genau 50 Varianten, die sie sich herausgegriffen haben. Ob das bei 3,7 Millionen Gesamtcalls aussagekräftig ist, wage ich zu bezweifeln.

Unsere Erfahrungen mit überschaubaren Studien – also von *whole exome sequencing*, nicht von *whole genome sequencing* – ist, dass wir mit dieser speziellen Technologie (das muss man immer im Hinterkopf behalten, dass es technologieabhängig ist, ebenso wie der gesamte Workflow) von einem Prozent Falsch-Positiven ausgehen. Bei *whole exome* haben wir ungefähr 30.000; wir sehen das immer wieder in unseren Follow-up-Experimenten, wenn wir diese Varianten, die uns interessieren – wir haben zum Beispiel Early-Onset-Alzheimer-Projekte; dort sucht man seltene Varianten. Wenn ich da in die folgenden Verifikationsexperimente hineingehe und versuche, das zu überschlagen, glaube ich, dass wir sicherlich bei einem Prozent Falsch-Positiven liegen.

Man weiß teilweise, wo die Ursachen liegen. Die Probenvorbereitung mit den verschiedenen Vervielfältigungsschritten ist eine mögliche Fehlerquelle. Es gibt gute Publikationen vom Sanger Center, die bei ausgewählten Proben, wo enorm viel Material zur Verfügung stand, den ersten Vervielfältigungsschritt unterlassen haben und eindeutig eine bessere Genauigkeit erreicht haben. Das heißt, es ist teilweise methodisch bedingt.

Es gibt aber auch andere Techniken. Bei der Ringstudie, die ich vorgestellt habe, wurde eine andere Sequenzierungstechnik eingesetzt. Bei diesen überschaubaren Studien sehen wir dieses Problem nicht, aber es war auch eine andere Probenvorbereitung.

Vereinfacht gesagt, würde ich von mindestens einem Prozent ausgehen, aber das ist kein statistisch exakt ermittelter Wert. Denn was ich bei dieser Studie machen müsste, wäre, zu versuchen, diese 300.000, die ich mit der einen Technologie sehe und nicht mit der anderen, noch einmal mit einer dritten Technologie zu verifizieren.

Ein weiterer Punkt spielt in diese Thematik Gesamtgenomsequenzierung mit hinein: Wir sequenzieren nicht das gesamte Genom, weil wir gar nicht wissen, was das gesamte Genom ist. Auch heute noch nicht. Wenn ich eine Sequenzierung mit der durchsatzstärksten Methode mache und ich habe ganz kurze DNA-Reads, dann kann ich ungefähr 90 Prozent dieser Reads auf dem Genom anordnen. Als Wissenschaftler muss man sich dann die Frage stellen, was denn die anderen 10 Prozent sind. Die können vielleicht nicht angeordnet werden, weil die Qualität zu schlecht ist. Aber es wird immer noch einen Teil geben, wo wir auch das humane Genom noch nicht wirklich perfekt haben. Bei diesen Methodenvergleichen muss ich also schauen: Die Technologie, die mehr Ergebnisse, mehr Calls geliefert hat, hatte auch eine bessere Abdeckung des Genoms. Das heißt, wir haben hier ein Mischergebnis aus Falsch-Positiven, aus zusätzlichen Varianten, die vielleicht die andere Technik nicht sieht, und aus mir völlig unbekanntem Gründen.

### **Jens Reich (Deutscher Ethikrat)**

Wenn ich noch einen Kommentar dazu abgeben darf: Wenn wir beispielsweise mit der Genomsequenzierung Reihenuntersuchungen von monogenen Defekten machen würden, wenn ei-

ne Fehlerquote von 1 Prozent an einer bestimmten Mutation drin ist und dieser monogene Defekt eine Häufigkeit von 0,1 Prozent oder noch kleiner in der Bevölkerung hat, würde man mit der Reihenuntersuchung zehnmal so viel falsche Treffer bekommen wie richtige Treffer. Das muss man im Auge behalten, wenn man darüber nachdenkt, die ganze Bevölkerung oder große Gruppen von Patientinnen oder Schwangeren oder was immer mit solchen Tests zu screenen. Entschuldigung.

### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Ich habe eine kurze Nachfrage, vielleicht an Herrn Lackner: Wie oft müssen Sie parallel sequenzieren, um auf ein Prozent zu kommen?

### **Karl Lackner (Universität Mainz)**

Ich denke, dass Herr Timmermann da die größeren Erfahrungen hat. Wir nutzen das, wie gesagt, im Moment zur Ablösung der konventionellen Sequenzieretechnologie. Wir versuchen zu identifizieren, wie hoch die Sequenziertiefe sein muss; wir bewegen uns im Augenblick zwischen 50 und 100. Für die Gene, die uns interessieren, sorgen wir dafür, dass wir in der Größenordnung lesbare Sequenzen haben, um sicher zu sein, dass unsere Diagnostik korrekt ist. Aber das ist im Augenblick noch etwas, wo wir eine Lernkurve bezüglich der Fehlerquote haben. Wir haben den Vorteil gegenüber der Gesamtgenomsequenzierung, dass wir auf bessere Daten zurückgreifen können, denn wir arbeiten an bekannten Genen.

In dem Zusammenhang möchten ich gern noch einmal Herrn Reich unterstützen. Im Augenblick ist das Thema Screening methodisch nicht ernsthaft zu unterstützen; man kann nicht sagen, dass es schon so weit ist, dass man es machen könnte. Da sind wir sicher noch meilenweit von entfernt. Eine Fehlerquote von 1 Prozent ist völlig inakzeptabel; dazu nur ein Beispiel. Wir kümmern uns in der Gerinnung um den Von-Willebrand-Faktor. Das ist ein sehr

großes Gen, deutlich über 100.000 Basen groß. Wenn Sie da eine Fehlerquote von 1 Prozent haben, reden Sie über 1.000 Abweichungen von normalen, die Sie irgendwie einsortieren müssen. Das ist für die Diagnostik eine völlig inakzeptable Fehlerquote.

### **Wolf-Michael Catenhusen (Deutscher Ethikrat)**

Wir haben viele interessante Informationen über den Stand der technischen Entwicklung zur Durchführung von Sequenzierung von ganzen Genomen auch bei Menschen gehört. Herr Lackner hat dies mit einer markanten Bemerkung verbunden, nämlich, dass ungezielte Sequenzierung derzeit bei seriöser Betrachtung keine medizinisch relevanten Informationen bringt.

Daraus leitet sich für mich eine Frage ab. Ein Stichwort wurde in zwei Beiträgen genannt. Sie, Herr Timmermann, haben bei der Vorstellung der Sequenziergeräte ein Gerät gezeigt, wo das Stichwort „Zielregionen“ genannt wurde. Dann haben wir bei dem Beitrag von Herrn Ruckes zum Thema personalisierte Medizin gehört, dass wir in die Perspektive eines Multi-Marker-Testings gehen.

Meine Frage ist: Ist diese technologische Entwicklung, die sozusagen das Next Generation Sequencing markiert, offen für die Variante neben der Sequenzierung des totalen Genoms? Wenn Sie so wollen, Regionen oder gar Multi-Marker-Strategien, die dann noch stärker eingegrenzt sind, auch technisch machbar zu machen, ohne dass wir den Umweg über die Totalsequenzierung gehen müssen? Denn das eröffnet möglicherweise für die künftige praktische Anwendung im medizinischen Kontext Möglichkeiten, die vielleicht bei der Totalsequenzierung auf größere Probleme etwa bei der Validierung von Ergebnissen stoßen könnten.

**Bernd Timmermann (Max-Planck-Institut für molekulare Genetik)**

Ich konnte leider im Rahmen der kurzen Vortragszeit nicht weiter darauf eingehen, aber Sie haben es perfekt zusammengefasst: Genau das ist möglich. Diese Fehlerquote, die wir gerade diskutiert haben, bezieht sich meines Erachtens auf die Gesamtgenomsequenzierung mit der im Augenblick durchsatzstärksten Technik. Ich kann aber, genau wie Herr Lackner das vorgestellt hat, die vorhandenen diagnostischen Tests, die durch Sequenzierung durchgeführt werden, mit Next Generation Sequencing ersetzen, indem ich das gleiche Ausgangsmaterial nehme, nämlich PCD-Produkte. Der nächste Schritt, wenn ich diese Multi-Marker-Sets zum Beispiel überprüfen möchte, sind diese Technologien, im Grunde eine gerichtete Hybridisierung, indem ich mir meine Zielregion mit spezifischen Sonden weit herunterbreche. Das kann in einem Größenbereich von wenigen Kilobasen liegen bis hin zur Sequenzierung des gesamten Exoms von 2 Prozent des Genoms, je nachdem, wie man es definiert, 50, 60 Megabasen, und in diesem Bereich, mit diesen Verfahren, bekomme ich schon eine recht hohe Genauigkeit.

Ich kann unterschiedliche Technologien verwenden. Meine feste Überzeugung ist: Wir können jetzt bereits die klassische Sanger-Sequenzierung ersetzen, und ich glaube, dass einige Unternehmen dabei sind, die Machbarkeit dieser Anreicherungsverfahren als nächsten Schritt zu überprüfen. Ich sehe hier eine Reihe Vorteile, dies zielgerichtet durchzuführen. Die Entwicklung ist unglaublich schnell, wir wissen alle nicht, wo wir in einem Jahr mit den Technologien stehen werden. Ich hoffe, dass bei den absoluten Hochdurchsatzverfahren die Genauigkeit besser wird. Aber ganz kurz: Die zielgerichtete Betrachtung ist machbar und wird gegenwärtig schon umgesetzt.

**Karl Lackner (Universität Mainz) (?)**

Wenn ich das kurz ergänzen darf: Genau das, was Sie angesprochen haben und was Bernd Timmermann eben erzählt hat, funktioniert tatsächlich in diversen Zentren in den USA, in Onkologiezentren routinemäßig. Es gibt Firmen, die sich darauf spezialisiert haben, 200 Tumorgene von Tumoren zielgerichtet zu untersuchen. Also das ist tatsächlich Realität in den USA und mit Sicherheit auch bald hier in Europa.

**Dipl.-Psych. Dr. phil. Michael Wunder (Deutscher Ethikrat)**

Herr Timmermann hat schon fast die Antwort darauf gegeben, was ich fragen möchte, aber vielleicht ist es mir auch nicht ganz klar. Im Zusammenhang mit den Fragen der personalisierten Medizin stellt sich verstärkt die Frage nach der Fehlerquote. Sie schließen nicht aus – auch wenn klar ist, dass man dies reduzieren kann durch die Dinge, die Sie eben genannt haben –, dass man gerade, wenn man in umgrenzten Krankheitsbereichen oder bei Brustkrebs oder bestimmten Erkrankungen diese Biomarker-Methoden einsetzt, dass es sein könnte, dass man auch dort falsch-positive Ergebnisse hat oder andere falsche Ergebnisse, die dazu führen, dass bestimmte Patienten oder Patientinnen von einer gezielten Behandlung ausgeschlossen werden.

Meine Frage ist: Sie haben zwar schon gesagt, dass man das minimieren kann, aber was ist Ihre Perspektive? Denn die personalisierte Medizin macht ja genau das Versprechen, zielgerichtet bestimmte Patienten gut zu behandeln. Wenn aber zielgerichtet unbeabsichtigt wenige andere Patienten davon ausgeschlossen werden, müsste doch eigentlich die Konsequenz sein, die ja fast absurd ist, dass die personalisierte Medizin genau diese ausgeschlossenen Patienten – ohne genau zu wissen, was sie dann macht – doch mit der gleichen Methode behandelt, um diesen Fehler auszugleichen.

Das wäre ein Gerechtigkeitsausweg, obwohl er etwas absurd erscheint. Wie sehen Sie das?

**Bernd Timmermann (Max-Planck-Institut für molekulare Genetik)**

Etwas anders, um ehrlich zu sein. Diese Fehlerquote, wie wir sie diskutiert haben, bezieht sich, wenn wir das Gesamtgenom und diese mögliche Frage der Abdeckung des Gesamtgenoms außen vor lassen, auf falsch-positive Ergebnisse. Das heißt, ich bekomme einen Treffer, glaube eine Veränderung in einem Gen gesehen zu haben, und das ist vielleicht ein falsch-positives Ergebnis.

Wir müssen jetzt einfach sehen, mit welchen Genauigkeiten wir mit den bisherigen Methoden arbeiten. Für mich ist es klar: Wir können die neuen Technologien nur dann für die Diagnostik verwenden, wenn wir z. B. die klassische Sanger-Sequenzierung schlagen und eine gleich hohe oder höhere Genauigkeit erreichen.

Dies können wir in kleinen Studien schaffen, wenn wir gezielt Regionen betrachten. Dann sind wir bei bestimmten Materialien genauso genau oder sogar besser. Dieses eine Dia mit dem Tumormaterial konnte ich leider nur kurz anreißen. Bei Krebsmaterialien kann ich mit diesen neuen Techniken schon heute wesentlich besser arbeiten, weil ich eine bessere Parallelität habe.

Aber ich möchte Ihre Frage gar nicht wegreden. Wenn ich Praktiker wäre oder auch so, wie ich es in akademischen Studien mache, würde ich diese neuen Technologien dafür verwenden, um einen höheren Durchsatz zu erreichen, mehr Individuen zu untersuchen. Aber genau mache ich es auch in meinen akademischen Studien: Wenn ich einen absoluten Einzeltreffer habe, der eine klinische Relevanz haben könnte, dann verifiziere ich ihn mit einer anderen Technologie. Denn das hat auch die klassische Sanger-Sequenzierung: Jede Analysetechnologie hat ein eigenes Fehlermodell. Natürlich fühlen wir

uns sicher, wenn wir sagen: Wir haben eine Genauigkeit von 99,99 Prozent. Das heißt aber noch nicht, dass auch in der klassischen etablierten Technologie nicht einmal ein Fehler passieren könnte.

Das ist für mich der Punkt: Wir müssen die Genauigkeit in dem gleichen Bereich haben, wir können sie in zielgerichteten Studien bereits bei Zielregionen erreichen. Wir können sie bislang – egal, was behauptet wird – nicht bei Gesamtgenomsequenzungen erreichen. Aber wenn wir einmal etwas fantasieren: Wenn ein Bedarf da wäre und eine Interpretationsmöglichkeit der Gesamtgenomdaten (was ich im Augenblick beides nicht sehe), und ich würde eine solche Sequenzierung mit 3,7 Millionen Varianten durchführen (das ist utopisch, denn ich kann das meiste nicht interpretieren, aber wenn ich es könnte und ich hätte dann ein Subset von Varianten, die versprechen, eine funktionelle Relevanz zu haben), dann würde ich dieses Subset, genau wie ich es bei meinen akademischen Studien mache, mit einer anderen Technologie kontrollieren.

Was die Autoren in dieser Studie so schön gesagt haben: Das ist alles kein Problem, ihr müsst einfach für jedes Genom zwei verschiedene Technologien nehmen, und die Schnittmenge ist auf jeden Fall High Quality. Das ist meines Erachtens ein Trugschluss. Die Schnittmenge ist zwar High Quality, aber vielleicht vermissem ich ja auch Informationen, die nur eine Technik gesehen hat. Ich würde eher mit einer größeren Informationstiefe anfangen, mit dem Risiko, dass ich vielleicht falsch-positive Varianten habe, unter der Prämisse, dass ich diese Information, diese Varianten, Mutation, wie wir sie auch immer nennen, die mich später funktionell interessieren könnten, noch einmal verifiziere.

Es gibt auch angewandte Beispiele, z. B. bei den HLA-Typisierungen, wo es um Organspende geht. Das wurde bislang klassisch mit Sanger-Sequenzierung gemacht. Die Labore sind

dabei, das auf neue Technologien umzustellen. Aber schon bei der Sanger-Sequenzierung wurde, wenn ein Organspender gesucht wurde, auf Sequenzierungsdaten zurückgegriffen, die vielleicht gar nicht in dem speziellen Labor erhoben wurden. Das heißt, wenn dieses Material oder diese Proben angefordert werden, wird dort gegenwärtig immer noch ein Zweittest gemacht. Wie ich erfahren habe, kommt es erstaunlicherweise oft zu widersprüchlichen Ergebnissen, obwohl die gleiche Technik angewandt wurde. Da kommen ganz andere Fragen ins Spiel, nämlich der Logistik.

Ganz kurz: Ich würde zwei Techniken mit unterschiedlichen Fehlermodellen verwenden.

### **Tobias Ruckes (Qiagen GmbH) (?)**

Ich würde gern an der Stelle kurz kommentieren: Aus Sicht der Routinediagnostik im Bereich der personalisierten Medizin, so wie wir sie heute definiert haben, ist es wichtig, dass Testverfahren zum Einsatz kommen, die entsprechend der klinischen Prüfung und klinischen Validierung unterzogen worden sind. Das gilt zum einen für die Hersteller, aber auch für die befundenden Labore (Pathologielabore, Molekulare-Pathologie-Labore). Es geht um eine Qualitätssicherung. Da gibt es schon Initiativen in Deutschland, die die Qualitätssicherung sicherstellen wollen, weil das natürlich Voraussetzung für eine Routinediagnostik sein muss. Das ist neben der technologischen Betrachtung hoch relevant.

### **Karl Lackner (Universität Mainz)**

Ich möchte auch gern noch etwas ergänzen. Im Grunde haben Sie ein altes Problem der Diagnostik angesprochen: Wie zuverlässig ist das? Man kann hier viele Beispiele herausziehen, ein einfaches ist das Screening auf Prostatakrebs bei Männern. Sie alle kennen das PSA. Natürlich haben wir keine hundertprozentig sichere diagnostische Aussage. Sie bekommen Wahrscheinlichkeiten; damit werden wir immer leben

müssen. Damit werden wir auch in der genetischen Diagnostik leben müssen, wenn wir in diese Hochdurchsatzverfahren einsteigen: Am Ende haben wir Wahrscheinlichkeiten. Sie werden das später bei der pränatalen Diagnostik sehen; auch dort wird es der Fall sein. Wir werden uns darüber verständigen müssen, welche Unsicherheiten wir in welcher Situation tolerieren können und welche nicht.

Wir werden immer Unsicherheiten haben. Das ist eine uralte Geschichte in der Diagnostik.

### **Michael Wunder (Deutscher Ethikrat) (?)**

Ich sehe gar nicht das Problem bei den Falsch-Positiven, sondern eher das Problem, dass diese Diagnostik zum Ausschluss einer Behandlung führen kann, also bei der Gruppe, die nicht vom Biomarker betroffen ist oder wo man sagt, da wirkt das Medikament nicht. Denen wird das Medikament vorenthalten, weil gesagt wird, es ist sinnlos. Und wenn *da* ein Fehler in der Diagnostik vorliegt, haben wir doch ein anderes Problem als bei den Falsch-Positiven, wo die drin sind, aber es wirkt nicht.

### **Christian Meisel (Roche Diagnostics GmbH)**

Wenn ich das konkret kommentieren darf. Ich hab Ihnen das Beispiel des Zelboraf gezeigt mit diesem BRAF-Test, der dazu entwickelt wurde. Wir haben eigene Daten, in denen dieser Test in einer breiten Kohorte verglichen wurde in einer Community mit einem Test, den irgendein Labor gemacht hat. Dort lag tatsächlich der Prozentsatz der Falsch-Negativen bei fast 20 Prozent. Das heißt, fast 20 Prozent dieser Melanompatienten wurde eine potenziell lebensverlängernde Therapie vorenthalten; sie wurde ihnen nicht gegeben, weil der Test falsch war.

Das ist tatsächlich eine relevante Problematik, die man angehen muss und die, wie Herr Lackner schon sagte, kein neues Problem ist. Das zugrunde liegende Prinzip war bisher, dass Tests, die medizinische Entscheidungen beein-

flussen, umso mehr validiert sein müssen, je schwieriger die Entscheidung ist oder wie ernster die Konsequenzen sind. Dieses Prinzip muss man wahrscheinlich auf diese neueren Verfahren analog anwenden.

**Prof. Dr. med. Christiane Woopen (Deutscher Ethikrat)**

Das wird auch Thema bei unserer Jahrestagung sein. Ich habe eine Frage an Herrn Lackner und eine an Herrn Timmermann.

Ich habe den Eindruck, dass wir in der Genetik auf Dauer nicht wirklich weiterkommen werden, wenn wir nicht das Epigenom noch viel intensiver anschauen. Wie schätzen Sie das ein? Und welche Techniken gibt es, um das Epigenom zu erfassen? Wir haben jetzt immer nur von der genetischen Ebene und der Basenfolge gesprochen, aber wenn wir die Funktionen wirklich verstehen wollen und Variationen in den Auswirkungen und Ähnliches, muss man mindestens aufs Epigenom gehen.

Zweite Frage: Um tatsächlich relevante Informationen aus dem Genom, aus dieser Fülle von Daten zu bekommen, welche Maßnahmen müssen wir ergreifen, um aus diesen Informationen Dinge zu machen, die der Gesellschaft und dem Patienten nutzen? Müssen das Biobanken sein? Müssen das epidemiologische Studien ganz anderer Ausmaße sein? Was ist erforderlich, damit bei dem vielen Geld, den Investitionen, dem Aufwand, der Manpower, die in diese genetische Forschung gesteckt wird, am Ende etwas herauskommt, was ein reines Wissen um die Basensequenz übersteigt?

**Karl Lackner (Universität Mainz)**

Natürlich haben Sie recht: Das Epigenom wird uns in den nächsten Jahren beschäftigen, und darauf werden wir uns konzentrieren müssen. Herr Timmermann kann dazu mehr sagen, aber letztlich sind diese Technologien durchaus geeignet, epigenetische Veränderungen zu untersuchen.

Zu der Frage: Was machen wir mit dem ganzen Wissen? Das ist in der Tat eine berechtigte Frage. Mir ist ein Vortrag von Salim Yusuf im Gedächtnis geblieben, einem bekannten kardiologischen, epidemiologisch aktiven Forscher aus Kanada indischen Ursprungs. Er sagte: Wenn Sie in Indien vom Land in die Stadt ziehen, dann erhöhen Sie Ihr kardiovaskuläres Risiko um den Faktor sechs. Und dann sagte er: Jetzt nennen Sie mir ein Gen in den polygenen Screens, das das kann. Da finden Sie keines.

Das heißt, wir haben sicher eine Reihe von anderen Problemen, die durchaus auf unserer Liste genauso weit oben stehen wie die genetischen Ursachen von Erkrankungen. Außerdem haben wir in der Tat das Problem, dass viele genetische Krankheitsassoziationen sehr schwach sind. Ist es für das Individuum von Nutzen, wenn es weiß, dass es ein Lebenszeitrisiko für einen Herzinfarkt hat oder für irgendeinen Tumor, der 20 Prozent über dem Durchschnitt liegt? Ist das eine Information, die mir weiterhilft? Vor allem, wenn ich die Ursache nicht verstehe und auch nicht weiß, was ich dagegen tun kann?

Wir brauchen viel mehr Forschung. Solange wir nicht verstehen, wie bestimmte Gene Risiken beeinflussen, nutzt uns das herzlich wenig, wenn wir wissen, dass wir ein mäßig erhöhtes genetisch bedingtes Risiko haben.

**Bernd Timmermann (Max-Planck-Institut für molekulare Genetik)**

Kurz zur ersten Frage: Ja, Epigenetik, machen wir bereits, das heißt, wir verwenden diese Technologien, um das Methylierungsprofil zu bestimmen. Das geht sehr gut. Die Probenvorbereitung ist etwas aufwendiger als bei den Standardverfahren, aber wir haben es bereits in viele Projekte integriert, zum Beispiel in diesem auf einem Dia erwähnten Onko-Track-Projekt. Dort versuchen wir, verschiedenste Informationen für in dem Fall den Tumor zusammenzufassen.

Das ist machbar. Warum ist das machbar? Wir werden darauf nachher zum Beispiel bei dem Trisomie-21-Test zurückkommen: Es ist die enorme Parallelität. Wir haben eben die ganze Zeit eine Fehlerquote auf Ebene einer Mutationsdetektion diskutiert. Wenn Sie Richtung Epigenetik denken oder generell alle Anwendungen, wo wir nur quantifizieren, dann ist das völlig egal. Denn dann geht es nur darum, dass ich Treffer auf einem gewissen Genabschnitt zähle. Das machen wir auch bei den epigenetischen Analysen, wo wir über ein spezielles Verfahren die DNA-Proteinkomplexe und letzten Endes die methylierten Stellen herausfischen, mit speziellen Antikörpern, und dann nur diese methylierten Abschnitte sequenzieren, um zu sehen, wie stark sie methyliert sind und welche Regionen das überhaupt sind. Das ist machbar, auch im hohen Durchsatz. Das läuft bereits.

Eine andere Frage war viel komplexer, und ich tue mich auch etwas schwer damit. Ich bin kein Visionär, aber ich glaube, gerade solche großen Verbundprojekte wie der Onko-Track, wo wir verschiedene Disziplinen zusammenfassen, wo wir wirklich versuchen, dass jeder über seinen Tellerrand hinausschaut – ich habe das heute so süffisant gesagt; ich kann eigentlich nur DNA sequenzieren, etwas anderes habe ich noch nie gemacht. Deshalb bindet man in solchen Projekten Leute ein, die auf Ebene der Proteinanalyse ihre Expertise haben. Es ist eine Bioinformatik-Komponente dabei und wahrscheinlich, auch wenn es abgedroschen ist, ist das der wichtigste Teil, nämlich die Bioinformatik im weitesten Sinne, um die Daten zusammenfassen, sei es durch komplexe Modulationsmodelle, wie kann sich zum Beispiel ein Tumor-Pathway verändern? Letzten Endes beruhen diese Modelle immer auf dem bekannten Wissen, aber für mich ist es beeindruckend zu sehen, wie weit man durch mathematische Annahmen kommen kann. Wir müssen noch viel mehr Wissen sammeln und das allgemein zugänglich machen.

### **Wolf-Michael Catenhusen (Deutscher Ethikrat)**

Eben wurde von Herrn Wunder die Frage gestellt nach der Schicksalhaftigkeit des Einsatzes solcher Tests bei der Entscheidung über die Verabreichung von Medikamenten, die lebensrettend oder lebensverlängernd sein können. Würde aus der gemeinsamen Entwicklung und Testung von Arzneimitteln nicht auch zwangsläufig eine gemeinsame Zulassung erforderlich sein? Das würde bedeuten, dass man sich, da wir im deutschen Arzneimittelgesetz und Medizinproduktegesetz sehr unterschiedliche Zielsetzungen haben, hier etwas Neues ausdenken muss.

### **Christian Meisel (Roche Diagnostics GmbH) (?)**

Ja, selbstverständlich. Sie haben recht. Derzeit ist die Situation die, dass in der europäischen Zulassung die Zulassung etwas gemeinsamer erfolgt als in Amerika, wo Arzneimittel auf der einen Seite und die Diagnostik auf der anderen Seite in komplett unterschiedlichen Divisionen erfolgen. Wir sehen aber, dass das in den Regulierungsbehörden inzwischen erkannt ist und dass diese Zulassung von beiden Seiten – pharmazeutisch und diagnostisch – begleitet wird. Aber das ist exakt so, wie Sie das in Ihrer Frage angedeutet haben.

### **Tobias Ruckes (Qiagen GmbH)**

Sie erinnern sich vielleicht an das Schaubild mit den verschiedenen bildgebenden Darstellungen der Lungenkarzinome. Die Anwendung von Crizotinib ist heute nur in den FDE, also im nordamerikanischen Bereich zulässig, wenn vorher eine entsprechende Diagnostik – ein Fusionsprodukt EML4 ALK heißt das in diesem Fall – erfolgt ist.

Die Verabreichung von Iressa, einem Therapeutikum der Firma AstraZeneca, ist heute nur zulässig, wenn entsprechende parallele Diagnostik stattfindet. Also es ist genau der Weg.

**Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Sie waren auch von Frau Woopen angesprochen worden. Möchten Sie dazu noch etwas sagen?

**Tobias Ruckes (Qiagen GmbH)**

Vielleicht eine kurze Kommentierung der zweiten Frage zur Legitimation der Investition in diesen Bereich. Diese Frage ist sehr komplex. Ich möchte es nicht simplifizieren, aber dennoch glaube ich, dass sich das schlussendlich am Patientennutzen bemerkbar machen bzw. auch Evidenz dafür gewinnen lassen. Ich denke, das ist im Bereich der begleitenden Diagnostik, die wir besprochen haben, heute der Fall.

Zur Frage nach der präventiven Diagnostik: Wenn wir über *whole genome sequencing* sprechen und über Firmen sprechen, wie sie beispielsweise im US-Staat Kalifornien ansässig sind – 23andMe mag der eine oder andere kennen –, da ist es aus meiner Sicht mehr als fragwürdig. Der Patientennutzen ist als solcher nicht gegeben. Damit entzieht sich auch die Legitimation.

**Schmidt-Jortzig**

Mich interessiert die Sensibilität der anfallenden Daten. Aus meiner Sicht potenziert sich manches an dieser Sensibilität, wenn man in die personalisierte Medizin hineingeht.

Man könnte auf die Idee kommen, das von Ihnen, Herr Lackner, apostrophierte große Feld des Nichtwissens, der Erkenntnislosigkeit der anfallenden Informationsmaterialien uns aller Sorgen enthebt. Aber ich stelle mir vor: Was passiert mit diesen überschüssigen Informationen, die man jetzt noch nicht nutzen kann? Werden sie irgendwie gespeist, bis denn die Wissenschaft so weit ist, die entsprechende Zuordnung oder Entschlüsselung hinzubekommen? Werden sie vernichtet? Werden sie anonymisiert? In Ihrem Fall könnte ich mir vorstellen,

dass sie ohnehin abstrakt, also anonym laufen, aber ich weiß es nicht.

Bei der Frage der Irrtums- bzw. Fehleranfälligkeit wurde schon darauf hingewiesen (das ist mehr bei der personalisierten Medizin), dass Fehler, positiv wie negativ, gravierende Folgen haben können. Rein von der Datensensibilität her könnte ich mir auch vorstellen, dass eine Bemakelung für den Betreffenden stattfindet: Er wird irgendwann mit einem falschen Gendefekt gespeichert, den er gar nicht hat, oder umgekehrt, er hat ihn, aber er wird immer als der absolute Leistungskönner gespeichert.

Wie stark sind diese anfallenden Daten wirklich geschützt und sicher? Denn darauf muss sich ja dann – das ist immer die Crux der ganzen Geschichte – der Staat mit seiner Verpflichtung zum Datenschutz einlassen und angemessene Regelungen treffen. Können Sie mir dazu etwas Aufklärung geben?

**Karl Lackner (Universität Mainz)**

Die Frage ist momentan noch relativ hypothetisch. Daten in diesen Größenordnungen werden derzeit nach meiner Kenntnis, zumindest in Deutschland, nur in klinischen Studien erhoben. Wenn Sie genomweite Screens mit DNA-Arrays betrachten, dann haben wir in diesen großen epidemiologischen Studien natürlich klare Datenschutzregeln, wie mit den Daten umgegangen wird. Das ist strikt reglementiert.

Wenn Sie in die Diagnostik gehen, dann gehe ich davon aus, dass die Verfügbarkeit dieser Technologien in den nächsten Jahren steigen wird.

Wir haben uns in der Tat Gedanken darüber gemacht, wie das eigentlich mit dem Gendiagnostikgesetz einhergeht. Wenn man sich das etwas genauer anschaut, wird man feststellen, dass eine ungezielte genetische Diagnostik nach dem Gesetz gar nicht geht. Sie können nicht ungezielt eine große Zahl genetischer Merkmale erheben. Zumindest müssten Sie Ihren Patienten

darüber aufklären. Ich sage das mal so plakativ: Wenn Sie ein ganzes Genom sequenzieren, müssen Sie dem Patienten wahrscheinlich eine ganze Bibliothek in die Hand geben und sagen: „Lies dir das mal durch und in zwei Jahren kommst du wieder und dann reden wir über die Diagnostik.“ Ich glaube, im Augenblick – Frau Kollek ist ja in der Gendiagnostik-Kommission und weiß das wahrscheinlich noch besser – geht es für die Diagnostik gar nicht, diese großen Sequenzierungen durchzuführen.

Die zweite Frage ist: Was macht man mit den Daten? Darauf habe ich keine einfache Antwort. Es sind natürlich medizinische Daten, die dem üblichen Schutz medizinischer Daten unterliegen. Sie sind natürlich nicht für irgendjemand Dritten außerhalb des Arzt-Patienten-Verhältnisses bestimmt. Jetzt kommt das Thema der Versicherung hinein; ich glaube, das ist im Gendiagnostikgesetz ausführlich geregelt. Kurzfristig – sagen wir mal, auf eine Perspektive von zwei bis drei Jahren – bin ich mir nicht sicher, ob wir einen akuten Regelungsbedarf haben. Wie sich das weiterentwickelt, muss man sehen, aber im Augenblick haben wir das Gendiagnostikgesetz, das dies meiner Ansicht nach schon gut erfasst.

#### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Ja, leider erfasst das Gendiagnostikgesetz den gesamten Bereich der Forschung überhaupt nicht, und das sind klinische Studien, die zum Bereich der Forschung gehören. Herr Taupitz, der als Nächster dran ist, kann das sicher genauer sagen. Und dann Herr Simitis, noch ein Datenschützer (lacht).

#### **Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz (Deutscher Ethikrat)**

Nein, ich möchte jetzt keine Antwort geben, sondern eine Frage stellen, die unmittelbar mit der gerade gestellten Frage zusammenhängt.

Kann man überhaupt verallgemeinerungsfähige Aussagen treffen, an welcher Stelle, technischen Stelle gegebenenfalls, diese Überschuss-

informationen, die eben schon Thema waren, eingeschränkt werden können? Vorhin wurde von den 200 Tumorgenen gesprochen. Wenn man nur auf diese 200 Tumorgene schaut, kann man natürlich Zufallsbefunde erzielen. Gibt es eine verallgemeinerungsfähige Aussage, ob man bei der Probenaufbereitung, bei der Frage der Technik, der Sequenzierungsgeräte oder an welcher Stelle man es wirklich einschränken könnte? Oder hängt das alles letztlich nur von der Person ab (dem Arzt, dem Forscher, dem Pathologen, wer auch immer diese Sequenzierung und Auswertung durchführt – das sind ja zwei getrennte Schritte, wie wir wissen) und man muss ihr vertrauen, dass sie schon nicht zu viel ermittelt bzw. zu viel hinschaut?

#### **Karl Lackner (Universität Mainz)**

Ich glaube, man sollte eins klar unterscheiden, weil Sie es auch angesprochen haben: Die Tumorgene, über die wir sprechen, werden nicht in der Keimbahn analysiert, sondern das sind Genveränderungen, die im Laufe der Lebenszeit der Zelle, der Tumorzelle entstanden sind. Insofern ist das von der Sensibilität der Daten her etwas anders als die genetische Information der Keimbahn.

Zu Ihrer Frage, wo man die Datenflut eindämmt: Natürlich kann ich mir vorstellen, dass wir in einigen Jahren zu relativ niedrigen Kosten ein ganzes Genom korrekt sequenzieren können. Ich könnte mir vorstellen, ich habe eine spezifische Fragestellung zu einer bestimmten Erkrankung. Meinetwegen kommen fünf oder zehn Gene in Frage. Ich sequenziere das gesamte Genom und blende den Rest aus. Und die Frage ist: Wo blende ich es aus? So früh wie möglich, würde ich sagen. Das ist immer das Einfachste, weil auch der behandelnde Mediziner die Zusatzinformationen eigentlich nicht braucht und gar nicht will. Er hat eine gezielte Fragestellung, die er beantwortet bekommen möchte, und da möchte man nicht ein ganzes Genom sehen und gesagt bekommen: Schau dir das mal an

und ziehe deine Schlüsse daraus. Sondern es muss interpretiert werden. Insofern würde ich sagen: Wenn überflüssige Information generiert wird, dann sollte man sie zu einem möglichst frühen Zeitpunkt wieder aus dem System herausnehmen.

**Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Ich möchte gerne eine Nachfrage stellen, die auch an Herrn Ruckes und Herrn Meisel geht. Ich weiß nicht, ob ich das richtig sehe, aber wenn man Tumordiagnostik macht, dann braucht man doch als Vergleich Material aus den nicht befallenen Geweben des Patienten. Ist das richtig? Das heißt, dann würde ich ja doch die Keimbahn mit erfassen.

**Christian Meisel (Roche Diagnostics GmbH)**  
(?)

Im Prinzip ist das richtig. De facto können Sie natürlich die Referenzsequenz für diese wenigen Gene, die bisher gut untersucht sind, nehmen. Diese ganzen Mutationen, die gezeigt wurden, die aktivierend sind, sind wohlbekannt und wir wissen, dass die im normalen Gewebe in diesem aktivierten Zustand nicht vorkommen. Aber da ein Tumor nicht nur aus Tumorzellen besteht, sondern auch aus Zellen des Patienten selbst, könnte man, wenn man eine Mikrodisektion durchführen, also diese Teile heraussortieren würde, ganz normale Keimbahnmutationen, die dann auch vererbt würden, aus einem Tumor bestimmen. Theoretisch ist das durchaus möglich, auch wenn das de facto für die Tumorgenetik wirklich nicht im Interesse liegt.

**Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Sind das dann Daten, die möglicherweise familienrelevant wären?

**Christian Meisel (Roche Diagnostics GmbH)**

Ja. Ganz allgemein gesprochen sollte man Tumoren getrennt betrachten, weil wir dort tatsächlich an einem Tumorgenom interessiert sind und nicht an einem Keimbahngenom, und weil er-

worbene Mutationen erworbene genetische Veränderungen sind, die nicht vererbt werden.

**Christiane Woopen (Deutscher Ethikrat)**

Apropos Tumorgenom, es gab doch gerade diese Veröffentlichung, dass der Tumor aus verschiedenen Populationen besteht und dass es alles andere als sicher ist, dass dieser eine Biomarker tatsächlich für den ganzen Tumor relevant ist, was möglicherweise auch einen Teil der Versager bei der eigentlich doch richtigen personalisierten Medizin erklären könnte. Mich hat diese Publikation nicht so gewundert, aber ich hatte den Eindruck, dass das in der Fachwelt zu einem großen Aufruhr geführt hat.

Was bedeutet das für Sie im Hinblick auf die Biomarkersuche und die Konfigurierung der personalisierten Medizin, wenn der Tumor eben doch alles andere als ein sich genetisch einheitlich darstellendes Konglomerat an Zellen ist?

**Christian Meisel (Roche Diagnostics GmbH)**  
(?)

Das ist eine berechtigte Frage. In der Fachwelt haben diese Daten nicht so viel Aufregung erzeugt, weil sie erwartet waren. Das waren die Daten, die vor zwei Wochen im New England Journal publiziert wurden. Sie sind einfach qualitativ die besten Daten, die es dazu je gab.

Nur um das zu vervollständigen, sodass wir alle wissen, wovon wir sprechen: In der Studie wurden sehr intensiv Nierentumoren an unterschiedlichen Stellen untersucht. Man hat den genetischen Make-up – also welche genetischen Veränderungen sehe ich links oben, rechts oben usw. – verglichen und dort, wie es zu erwarten ist, eine deutliche Heterogenität gesehen.

Das ist nicht überraschend, aber das macht die Onkologie nicht einfacher, das muss man ehrlich sagen. Zwei oder drei Aspekte sind zu bedenken, warum das nicht so dramatisch ist, wie es aussieht.

Erstens wissen wir, dass sich Tumoren grundsätzlich verändern. Wenn Sie einen Patienten, der ein Melanom hat, heute biopsieren, einen Monat später oder ein Jahr später biopsieren würden, ist zu erwarten, dass diese Tumoren sich neue genetische Varianten akquirieren und sich ändern. Das ist nichts Neues. Das hat ethische Implikationen und auch Implikationen für die klinische Versorgung, weil wir immer mehr sehen, dass moderne Therapien es erfordern werden, dass Patienten, die vielleicht schon einmal operiert wurden, biopsiert wurden, noch einmal biopsiert werden müssen, wenn sie zwei Jahre später eine Progression erleiden. Denn der Tumor ist in zwei Jahren ein komplett anderer Tumor als der vor fünf Jahren oder bei Brustkrebs vielleicht vor 10 oder 15 Jahren.

Das Zweite, was man dazu sagen muss: Um Krebs zu heilen, kommen wir nicht mit einer einzigen therapeutischen Modalität der Medikation aus. Was ich Ihnen hier gezeigt habe, ist eine genetische Apparation. Diese genetische Apparation kann man medikamentös angehen, aber um auch im metastatischen Bereich Tumoren zu heilen, sind verschiedene Ansätze möglich und notwendig, zum Beispiel Ansätze, die die Blutversorgung von Tumoren angehen. Und das ist wieder etwas, für das es keine Heterogenität im Sinne der Tumoren geben wird.

Der dritte Bereich ist der große Bereich der Tumor-Immuntherapie, der inzwischen eine echte Renaissance erlebt, indem man durch bestimmte Angriffspunkte das eigene Immunsystem des Patienten gegen den Tumor richtet. Da gibt es verschiedene Arten, das zu machen. Auch da ist die Tumorerheterogenität wahrscheinlich nicht relevant. Es gibt keine guten Daten, aber ob der Tumor jetzt auf der einen Seite eine Mutation trägt oder nicht, ist wahrscheinlich nicht so relevant.

Um das noch einmal zusammenzufassen: Diese Daten sind exzellent. Sie waren in der Fachwelt nicht so überrascht aufgenommen worden, wie

man das vielleicht in der Presse gesehen hat. Sie machen das Leben nicht leichter, aber wenn wir uns die Onkologie gesamt anschauen, wie ich das gerade versucht habe, ist es nicht so, dass man jetzt verzweifeln muss. Denn wir verfolgen ohnehin verschiedene Ansätze, die wahrscheinlich von der Heterogenität der Tumoren unabhängig sind.

### **Tobias Ruckes (Qiagen GmbH) (?)**

Dem ist kaum etwas hinzuzufügen. Es handelt sich um multikausales, polygenetisches, in den meisten Fällen auch polyklonales Geschehen im Tumorwachstum. Was aus unserer Sicht natürlich relevant ist – wir hatten das schon zweimal angemerkt in unseren Vorträgen –, ist die Tatsache, dass wir Multi-Marker-Testungen haben werden und haben müssen und, damit verbunden, einer Kombinationstherapie entgegen gesehen werden. Ich sage nicht, dass das die heilbringende Allantwort ist, aber sicherlich einer der Ansätze, die in der Hinsicht relevant sein werden.

### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Noch eine kurze Nachfrage hier.

### **N. N.**

Ich möchte noch einmal zu diesen Forschungsergebnissen kommen, die Frau Woopen angesprochen hat, und die Frage etwas zuspitzen. Ich habe das so verstanden, dass man, je nachdem, welche Zelle man bei einem Krebskranken diagnostiziert, zu sehr unterschiedlichen Diagnosen kommen kann, denn in dem Moment, wo es zum Zellwachstum kommt und sich Mutationen auf Einzelzellen bezogen entwickeln, ist es offenkundig, dass das genetische Profil einzelner Tumorzellen bei demselben Kranken unterschiedlich sein kann. Je nachdem, welche Zelle Sie gerade testen, können sehr unterschiedliche Ergebnisse herauskommen. So hatte ich das verstanden.

**Christian Meisel (Roche Diagnostics GmbH)**

Ja, das ist theoretisch und auch praktisch richtig. Wie relevant das ist, muss man in dem Kontext sehen, den ich gerade versucht habe darzustellen. Monotherapie, ein einziges Medikament, ist in der Onkologie eine absolute Rarität. In der Regel beginnen wir wie in der Aids-Therapie früh mit einer multimodalen Kombinationstherapie. Aber dieser Befund, der dort veröffentlicht wurde, den kennen wir schon lange und der ist nicht wegzudiskutieren. Das macht das Leben nicht leichter.

**Bernd Timmermann (Max-Planck-Institut für molekulare Genetik)**

Noch eine Anmerkung dazu, weil wir damit den Bogen wieder zur technologischen Diskussion, die wir heute auch hatten, schlagen können.

Ich hatte nur ein Dia dazu zeigen können. Genau in diesem Feld, bei heterogenem Material, zum Beispiel bei Tumorgewebe, haben diese Technologien einen enormen Vorteil gegenüber der jetzigen Diagnostik. Das war das Dia, wenn ich mir so etwas mit der klassischen, heute verwendeten DNA-Sequenzierung anschauete, komme ich bis zu einer Minorität von vielleicht 23 Prozent herunter. Das ist nicht viel. Mit den neuen Technologien hängt es aufgrund der Parallelität nur davon ab, wie die Fehlerrate auf Ebene meines einzelnen DNA-Reads ist. Und das ist der Grund, weshalb man so weit herunterkommen kann; in der Studie war es auf eine Minorität von 3 Prozent einer Variante. Wir hatten das heute in einer anderen Diskussion, die nebenherlief. Das ist einer der Vorteile. Man sollte nicht nur darüber sprechen, dass wir einen höheren Durchsatz haben oder bald das gesamte Genom sequenzieren., man sollte sich auch die qualitativen Vorteile anschauen, und in der Krebsforschung sind sie meines Erachtens eindeutig vorhanden.

**Prof. Dr. iur. Dres. h. c. Spiros Simitis (Deutscher Ethkrat)**

Mir drängt sich eine Frage auf, vor dem Hintergrund der Erfahrungen, die wir sonst gehabt haben. Das Generalthema lautet: die personalisierte Medizin. Das Generalthema legt dem Außenstehenden nahe, dass hier eine entscheidende Wende stattfindet, dass sich der Blick direkt auf den Patienten richtet, dass man vom Patienten her reflektiert und auf den Patienten hin reagiert.

Wenn man sich aber anhört, was Sie gesagt haben, wenn man versucht, sich zu überlegen, wie sich das entwickelt (auch das haben Sie in der Diskussion angesprochen), so kann es nur so sein, dass im Laufe der Zeit immer mehr Erfahrungen eingeholt werden und diese immer mehr Anlass zu Generalisierungen geben. Wenn das der Fall sein sollte, taucht die Frage auf: Wenn Risikoprofile da sind, so wie Sie sie beschrieben haben, ist dann nicht auch die Tendenz zu sehen, auf diese Risikoprofile präventiv einzugehen? Und wenn man darüber nachdenkt, ob man auf die Risikoprofile präventiv eingeht, sind wir bei der Versicherung. Denn in dem Augenblick wird die Sozialpolitik und Gesundheitspolitik wieder zu ihren ursprünglichen Vorstellungen zurückkehren, nämlich vor dem Hintergrund der Kosten Regeln aufstellen, die Steuerung ermöglichen, die sichtbaren Risikoprofile auffangen und damit letztlich die Kosten versichern. Somit fangen wir mit der personalisierten Medizin an, lernen, machen weiter und kehren zur depersonalisierten Medizin wieder zurück und behandeln unsere Probleme wieder auf dieselbe Weise. Was sagen Sie dazu?

**Christian Meisel (Roche Diagnostics GmbH) (?)**

Ich probiere es mal als Erstes, darauf zu antworten. Meine Vorredner sind glücklich, dass ich beginne (lacht). Sie haben einen sehr weiten Bogen gespannt von Prädisposition, von Er-

krankungen bis zu personalisierter Therapie, von ...

### **Spiros Simitis (Deutscher Ethkrat)**

Das ist unsere Eigenschaft im Ethkrat, sehr weite Bogen zu spannen.

### **Christian Meisel (Roche Diagnostics GmbH) (?)**

Ja. Allerdings müssen wir die Diskussion sehr spezifisch führen. Wir waren in den letzten zwei Vorträgen am Ende des Spektrums: Krankheit ist bereits eingetreten, wir versuchen die Krankheit möglichst optimal zu diagnostizieren. Das ist komplett anders zu werten, auch abhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Eine Krebserkrankung ist etwas anderes als Haarausfall. Es kommt auf die Erkrankung an, wenn wir über Prädisposition, möglicherweise genetische Prädisposition, genetische Suszeptibilität oder auch nicht genetische Prädispositionsfaktoren sprechen.

In der kardiovaskulären Medizin – Herr Lackner kann mich korrigieren, falls das nicht mehr der Fall sein sollte – war bis vor Kurzem völlig klar, dass die Familienanamnese ein wesentlich stärkerer prädiktiver Faktor ist als die Summe aller Suszeptibilitätsfaktoren oder dieser relevanten Suszeptibilitätsfaktoren, die wir bisher in der Genetik für Myokardinfarkte usw. hatten.

Es fällt mir etwas schwer, auf diese Breite zu antworten. Aus meiner Sicht sind einige Grundprinzipien überall richtig. Das eine ist Personalisierung: Wo macht es Sinn? Aus rein ärztlicher Sicht sollte jede Therapieentscheidung auf den einzelnen Patienten personalisiert sein. Was wir als personalisierte Medizin bezeichnet haben, war nicht auf den einzelnen Patienten personalisiert, sondern auf Patientengruppen, die sich durch bestimmte molekulare Marker oder welche Marker auch immer auszeichnen. Das ist eine wichtige Information; dafür gibt es hervorragende Daten. Dennoch mag es Gründe für den einzelnen Patienten geben, auch wenn er

Marker X hat, für das es das Medikament Y gibt, dieses Medikament nicht einzusetzen. Dafür gibt es genügend Gründe. Das ist die Personalisierung auf den einzelnen Patienten, die den Leitlinien oder wie wir das derzeit nennen, zuwiderläuft, in denen Patienten eher in große Gruppen einkategorisiert werden.

Zumindest für das eine Ende des Spektrums, wenn der Patient bereits krank ist, ist die Personalisierung auf zwei Ebenen bereits erfolgt und wird weiter erfolgen. Das eine ist, was wir hier gezeigt haben, und das Zweite, dass im Arzt-Patienten-Gespräch gemeinsame Entscheidungen personal und individuell gefällt werden müssen.

### **Dr. iur. Dr. h. c. Jürgen Schmude (Deutscher Ethkrat)**

Eine andere Frage, Herr Meisel, Sie haben eben in der Diskussion gesagt: Um Krebs zu heilen, sind verschiedene Ansätze nötig. Vorher, Herr Ruckes und Herr Meisel, ist mir bei Ihnen aufgefallen, dass Sie hinsichtlich der Ziele, die Sie anstreben oder schon im Einzelfall erreicht haben, von einer Überlebenszeit zu erträglichen Bedingungen sprachen und nicht versäumten, darauf hinzuweisen, dass die Betroffenen wieder daran erkranken und letztlich auch daran sterben würden. Das klang so, als wollten Sie sich auf diese begrenzte Möglichkeit festlegen, und deshalb frage ich: Ist das nun Ausdruck Ihrer Bescheidenheit bei der Einschätzung dieser Arbeit, dass Sie sagen, Überlebenszeit zu erträglichen Bedingungen ist ja schon was? Oder ist das das Ergebnis oder die Einschätzung der jetzigen Situation, nach der wieder anderes kommen kann? Oder erfahrungsgestützte Gewissheit, dass mehr wohl nicht zu erreichen ist?

### **Tobias Ruckes (Qiagen GmbH)**

Damit sprechen Sie aus meiner Sicht ein sehr wichtiges Problemfeld an, das eine sehr umfassende ethische Diskussionen nach sich zieht. Was wir heute haben und präsentieren können

und haben, ist natürlich der Stand von heute. Wir glauben oder wissen, es handelt sich um ein polykausales, polygenetisches und zum großen Teil bei fast allen Krebsindikationen auch polyklonales Geschehen. Insofern wird eine Vielzahl von einzelnen Biomarkern in der Therapie, im Geschehen des Tumorwachstums eine Rolle spielen.

Was wir schon glauben – ich denke, das ist auch mehrfach angeklungen –, ist, dass die kombinierte Detektion, der kombinierte Nachweis verschiedener Mutationen in verschiedenen Biomarkern in Kombination mit einer kombinierten Therapie zu einem weiteren Erfolg führen wird. Wir sprechen heute von wenigen Monaten bis in seltenen Fällen wenigen Jahren Überlebenszeit; das kommt auf die Krebsindikation und Therapie an. Wir glauben und haben auch einen berechtigten Verdacht für diesen Glauben, dass sich durch die Kombination dieser Biomarker und die Kombinationsdiagnostik und Kombinationstherapie die Überlebenszeit deutlich verlängern kann, nicht muss, aber kann. Das Potenzial ist zumindest gegeben. Um die Frage abschließend noch einmal zu beantworten: Es ist eine Momentaufnahme. Mehr kann es auch nicht sein.

#### **Christian Meisel (Roche Diagnostics GmbH)**

Wenn ich dazu noch kurz aus Sicht der Onkologie sprechen kann: Es gibt nicht *den* Krebs, sondern es gibt Brustkrebs und Hodenkrebs und was auch immer. Wir können heute die Mehrzahl der Krebsarten heilen, wenn sie früh genug erkannt werden. Das ist möglich durch die Kombination aus Operation und einer wie auch immer gearteten medikamentösen Therapie.

Wenn der Krebs zu spät erkannt wird, sodass er bereits metastasiert ist, gibt es nur relativ wenige Krebsarten, die wir in diesem Stadium noch heilen können. Zum Beispiel sind selbst Hodentumoren mit Lungenmetastasen oder verschiedene Lymphknotenkrebsheilbar. Die Mehrzahl

der metastasierten Krebserkrankungen ist dennoch derzeit nicht heilbar. Das Nahziel für die nächsten Jahre ist es, diese metastasierten Krebserkrankungen in eine chronische Erkrankung zu überführen, sodass die Patienten damit leben können, aber nicht geheilt sind.

Als Fernziel haben wir uns auf die Fahnen geschrieben, durch die Kombination verschiedener Modalitäten auch die metastasierte Krebserkrankung, welche auch immer, zu heilen. Aber da sind wir noch nicht, außer in einigen Ausnahmen, wie ich es gerade genannt hatte.

#### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Mich interessiert, welche Konsequenzen der zunehmende Gebrauch von Bio- und Genmarkern in der Diagnostik hinsichtlich der ärztlichen Verantwortung hat. Wenn die Therapieentscheidungen immer stärker von Biomarkern und genetischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden, inwieweit entsteht da eine Verpflichtung, diese Information zu nutzen und wieweit ist man in den Therapieentscheidungen daran gebunden?

Die wichtige Frage, die sich daran anschließt, ist: Welche Konsequenzen hat das für Haftungsfragen, Arzt-Patient-Verhältnis, die ärztliche Therapiefreiheit?

#### **Karl Lackner (Universität Mainz)**

Sie haben im Grunde das Thema evidenzbasierte Medizin angesprochen. Wenn ich wissenschaftliche Evidenz habe, dass in einer bestimmten Situation eine bestimmte Therapie einer anderen überlegen ist, stellt sich die Frage, ob dann die ärztliche Entscheidungsfreiheit endet, ob ich das also machen muss. Diese Diskussion wird bei uns sehr intensiv geführt.

Damit taucht ein weiteres Problem auf: Wenn Sie über evidenzbasierte Medizin reden, reden Sie über Studien. Wenn Sie über Studien reden, reden Sie über wohldefinierte Studienkollektive, und wenn Sie in der Klinik sind, stellen Sie fest,

dass ein Großteil der Patienten den Patienten der Studienkollektive nicht ganz entspricht.

Diesem Thema müssen wir uns stellen. Wir können uns nicht davor drücken, dass wir wissenschaftliche Ergebnisse haben, die sagen: Therapie A ist besser als B. Beim Patienten X und beim Patienten Y ist es andersherum. Wir werden uns daran orientieren müssen.

Vielleicht einmal rückblickend: Viele Durchbrüche in der Medizin haben wir darüber erreicht, dass wir große Patientenkollektive untersucht haben und zeigen konnten, dass Behandlungsformen anderen konventionellen Verfahren überlegen sind. Daraus sind viele Fortschritte generiert worden. Die Umsetzung hat zum Teil sehr lange gedauert, aber irgendwann ist es klar geworden, und wir halten uns heute daran.

Wir sind mit den ganz neuen Verfahren typischerweise sehr früh auf der Zeitskala. Die Ergebnisse sind noch neu, man muss weitere Daten generieren, aber am Ende werden wir um das Thema nicht herumkommen, dass wir klare Evidenzen haben und uns irgendwo nach denen verhalten müssen. Die völlige ärztliche Therapiefreiheit jenseits aller Evidenz kann es nicht geben.

#### **Christian Meisel (Roche Diagnostics GmbH)**

Ein anderer Aspekt, den man in diesen Diskussionen berücksichtigen muss, ist, dass unsere Patienten zumindest in den Großstädten – das ist aber auf dem Land sicherlich nicht anders – mit Informationen zum Arzt kommen und oftmals einen gewissen Informationsvorsprung haben. Jetzt spreche ich nur einmal über die Onkologie. Der mündige Onkologie-Patient weiß heute, welche hundert modernen Arzneimittel sich in der klinischen Prüfung befinden und welche Kliniken an diesen klinischen Studien teilnehmen. Der ist interessiert daran zu wissen, ob er diese fünfzigste Mutation hat oder nicht, die als Einschlusskriterium potenziell für so eine Studie zustande kommt.

Wenn wir reflektieren, was in den letzten drei bis fünf Jahren mit dem Internet passiert ist, sehen wir, dass sich auch in dem Arzt-Patienten-Verhältnis etwas verändert hat und dass ein zu enges Herangehen viele Patienten, wenn sie lebensbedrohlich erkrankt sind, nicht akzeptieren werden und dann woanders hingehen werden, in ein anderes Land, und den Test dort machen lassen, in der Hoffnung, in die entsprechenden Studien eingeschlossen werden zu können.

#### **Prof. Dr. med. habil. Dr. phil. Dr. theol. h. c. Eckhard Nagel (Deutscher Ethikrat)**

Ich möchte gern auf einen Punkt kommen, der bisher noch nicht angesprochen worden ist: auf die Verfügbarkeit bzw. die Veränderung der Strukturen durch die Möglichkeit, weitere, differenziertere Test zu machen. Es ist unfraglich, dass sich die medizinischen Indikatoren verändern werden, je stärker die Differentialdiagnose an Bedeutung gewinnt. Das erleben wir schon heute, dass der Pathologe in der Entscheidung, welche Therapie bei bestimmten Indikationen durchgeführt wird, eine ganz andere Mitsprache oder gar die Entscheidungsebene ist und nicht mehr der Internist oder der Chirurg. Das ist sicherlich eine semantische Veränderung für den Patienten, denn er kennt in aller Regel den behandelnden Arzt und nicht seinen Pathologen, der am Ende vielleicht die Verantwortung trägt. Insofern ist die Frage von Frau Kollek auch unter diesem Gesichtspunkt tatsächlich langfristig zu sehen.

Aber ich habe eine Frage an Herrn Lackner. Wenn wir davon ausgehen, dass die technologischen Vorhaltungen für die diagnostischen Entwicklungen sehr umfangreich und hoch spezialisiert sind, dann kann man davon ausgehen, dass sie nicht an jedem Ort bzw. nicht ubiquitär in der Bundesrepublik zur Verfügung stehen, sondern dass sich Spezialzentren ausbilden, so wie wir das in vielen anderen Bereichen der Medizin auch erleben.

Können Sie heute aufgrund der wissenschaftlich-technologischen Entwicklung in diesem Bereich vorhersagen, was für infrastrukturelle Maßnahmen auch politisch auf den Weg gebracht werden müssen, damit man auch in Zukunft sowohl in Cuxhaven als auch in Oberammergau die gleichen Möglichkeiten hat, entsprechende Diagnostik und dann therapeutische Empfehlungen durchzuführen? Und ist das etwas, was relevant wird, oder aber kommen wir durch diese personalisierte Medizinentwicklung in eine Situation, wo nur derjenige, der Zugang zu speziellen Zentren hat, die optimale Therapie bekommt?

### **Karl Lackner (Universität Mainz)**

Sie beschreiben das, das wir in den Forschungen und Entwicklungen immer sehen. Wenn Sie 25 Jahre zurückdenken: Damals entwickelte sich gerade die PTCR beim Herzinfarkt. Dann hat es eine Weile gedauert, dann gab es große Zentren, die rund um die Uhr beim akuten Infarkt dilatieren konnten. Wenn Sie irgendwo, sagen wir, im nördlichen Niedersachsen auf dem Land gewohnt haben, dann haben Sie es bis Hannover möglicherweise nicht geschafft. Das Thema, dass Innovation eine Zeit braucht, bis sie in die Breite kommt, haben wir in allen Bereichen der Medizin, in allen Bereichen des Lebens.

Sie haben gefragt, ob wir irgendwelche Maßnahmen regulatorischer Art brauchen, um das zu bewegen. Ich glaube, das können Sie nicht regulieren. Das wird sich entwickeln, das braucht seine Zeit. Heute haben wir flächendeckend, Kardiologien, die fast im ganzen Land verfügbar sind. Wir haben vielleicht sogar ein paar zu viel (lacht), das möchte ich jetzt nicht weiter kommentieren. Aber es braucht einfach seine Zeit, bis Innovation in der Fläche verfügbar ist. Wenn Sie versuchen, es zu regulieren, machen Sie es nicht schneller.

### **Tobias Ruckes (Qiagen GmbH)**

Das ist ein wichtiges Thema und es ist auch fair, allen klinischen Onkologen und Pathologen gegenüber zu sagen, dass es dort heute edukative Lücken gibt. Wie Herr Meisel zu Recht sagt: Der Patient ist im Zweifelsfall besser informiert als der behandelnde Onkologe.

Grundsätzlich stimmt aber natürlich, dass Innovation ihre Zeit braucht. Insofern stimme ich dem zu. Was aber sichergestellt werden muss, auch heute schon – denn wir sind immer noch in einer frühen Phase der Implementierung von personalisierter Medizin im Bereich der Onkologie –, ist die Qualitätssicherung in den befundenden Laboren.

Wie schon Herr Meisel anklingen ließ, es ist ganz wichtig. Es gibt heute eine Reihe von Pathologielaboren, die selbst entwickelte Tests durchführen, die unter Umständen aber nicht die Qualitätsgüte widerspiegeln, die für einen Therapieentscheid notwendig ist. Das ist aus meiner Sicht sehr wichtig.

Um Ihren Eingangskommentar aufzunehmen: Ganz wichtig ist auch die Beziehung zwischen Pathologen und Onkologen. Dem Pathologen kommt eine andere Bedeutung zu, und in den Tumorkonferenzen wird der Pathologe auch ein anderes Mitspracherecht haben, als es bisher der Fall war. Wir befinden uns in einer Entwicklung hin zu einem optimierten Austausch zwischen den beiden Disziplinen, aber Qualitätssicherung in den verschiedenen Bereichen ist hoch relevant.

### **Karl Lackner (Universität Mainz)**

Darf ich noch einen Gesichtspunkt aufbringen, einfach um ihn in die Diskussion einzubringen. Wir haben im Gesundheitswesen auch innovationsfeindliche Strukturen. Nehmen Sie ganz einfach die Zeit, die es dauert, von einem klaren Beleg, dass eine Maßnahme wirksam ist, bis zu dem Zeitpunkt, wo wir sagen, das nehmen wir in die gesetzliche Leistung mit hinein. Da sollte

man schon daran arbeiten, Hindernisse abzubauen.

### **Christian Meisel (Roche Diagnostics GmbH)**

Ein Kommentar zu den *companion diagnostics*, prädiktiven Biomarkern: Diese Arzneimittel sind in der Regel zugelassen, in ihrem Zulassungsetikett steht mit positivem Test von XYZ; oftmals ist sogar der Test genannt. Wenn wir Patienten nicht absichtlich off-label behandeln wollen, müssen wir sicherstellen, dass wir Rahmenbedingungen haben, dass dieser *companion-diagnostic*-Test auch durchgeführt werden kann. Letztlich heißt das, dass das irgendwie vergütet werden muss, damit die Labors nicht draufzahlen. Darüber muss man nachdenken, wie man das sicherstellen kann. Ansonsten schließt man potenziell über Jahre Patienten von diesem Fortschritt aus oder gibt dem Patienten, dem Arzt oder wem auch immer ein Haftungsrisiko einfach durch die Nichtexistenz des Tests oder des Erstattungsweges dafür.

### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Die Zulassungsfragen sind ein ganz eigener Bereich. Ich hab jetzt noch drei RednerInnen auf der Liste. Herr Taupitz.

### **Jochen Taupitz (Deutscher Ethikrat)**

Ich möchte auf die Vermeidung von Überschussinformationen zurückkommen. Auch im zweiten Themenblock wird uns das als Problem bewegen, deswegen nochmal die Frage. Es ist auch eine Kostenfrage. Wenn man einen spezifischen Test entwickelt, auf den Markt bringt, zur Anwendung bringt, der nur eine spezifische Frage beantwortet, dann braucht man für viele Fragen viele unterschiedliche Testverfahren. Da ist es ökonomischer, wenn man einen Test hat, der mehrere Fragen beantwortet, aber dann eben auch die Gefahr heraufbeschwört, dass man auch Informationen generiert (auch wenn man sie dem Patienten nicht weitergibt), die für die Fragestellung nicht von Bedeutung sind.

Herr Lackner, Sie haben gesagt, der Arzt ist an einer spezifischen Frage interessiert und er will eine Antwort darauf. Das ist klar. Aber mir geht es um die Antworten auf nicht gestellte Fragen. Gibt es verallgemeinerungsfähige Aussagen, wie man dieses Problem schon auf der technischen Ebene sinnvoll in den Griff bekommen kann? Wie gesagt, man kann natürlich spezifische Testverfahren entwickeln, aber das ist eine Kostenfrage. Gibt es da etwas Allgemeines zu sagen?

### **Bernd Timmermann (Max-Planck-Institut für molekulare Genetik)**

Ja, das gibt es. Im Grunde sind wir wieder bei dem Punkt, der schon angeschnitten wurde. Es gibt Verfahren, spezifisch anzureichern. Sie haben Recht, da muss ich für jedes Panel einen eigenen Satz an Sonden zur Verfügung haben. Ich halte es aber nicht für einen riesigen Kostenfaktor, weil diese Panels inzwischen so preiswert geworden sind, weil sie in großem Maßstab produziert werden. Ich halte das auch für den nach meinem Wissensstand besten Weg im Augenblick, auf dieser technologischen Ebene die Information zu limitieren.

Das ist genau der Punkt, den auch Herr Schmidt-Jortzig angemerkt hat: Ich nehme mal das Extrembeispiel Gesamtgenomsequenzierung. Ich habe dreieinhalb Millionen Varianten, von denen ich wenige tausend interpretieren kann. Ich habe eine riesige Wissenslücke. Wie gehe ich damit um? Herr Lackner hat gesagt, natürlich kann der Mediziner alle Informationen ausblenden, die für die jeweilige Fragestellung nicht interessant ist. Ich halte das aber für schwierig, denn in diesem Informationscontent werden wir viele Hinweise haben, wo bereits auch ein Informationsstand vorhanden ist. Wie wollen Sie damit umgehen, wenn Sie zum Beispiel für Early-Onset-Alzheimer Varianten finden? Sie haben keine Therapiemöglichkeit, Sie wissen zu fast 100 Prozent, derjenige wird vor seinem 43. Lebensjahr Early-Onset-Alzheimer

bekommen, aber – Moment mal, es geht ja im Augenblick nicht um diese Fragestellung.

Ich kann mir nicht vorstellen, wie man damit umgeht. Deshalb glaube ich, ist der technologische Weg im Augenblick der bessere. Ich führe gezielte Anreicherung der Regionen durch, die für die Fragestellung relevant sind, und analysiere diese. Und sogar dabei werde ich noch einen gewissen Beifang bekommen von Informationen, die ich zuerst gar nicht haben wollte. Ich kann es nur limitieren. Das ist technisch machbar und für mich im Augenblick der beste Weg.

**N. N.**

Ich möchte dieselbe Frage an Herrn Meisel stellen. Auch wenn ich nur wenige Informationen brauche, ist es nicht der ökonomisch einfachere Weg, über das Gesamtgenom zu gehen? Totalsequenzierung nach dem Motto: Das ist ja der billigste Weg. Wie ist das aus Ihrer Sicht? Ihre Firma entwickelt ja solche Geräte.

**Christian Meisel (Roche Diagnostics GmbH)**

Es kommt auf die Fragestellung an. Wenn Sie eine Forschungsfragestellung haben und sich fragen, wie sich Tumoren über die Zeit verändern oder wie sich Tumoren zwischen den Patienten unterscheiden, mögen Sie an einem *whole genome* interessiert sind. Wenn Ihnen als behandelndem Arzt ein Patient gegenüber sitzt, für den Sie eine gewisse Breite an Therapieoptionen haben, dann mögen Sie vielleicht an etwas schmalere Informationen interessiert sein. Es kommt darauf an, wofür Sie das machen.

**N. N.**

Aber das ist technisch flexibel zu handhaben?

**Christian Meisel (Roche Diagnostics GmbH)**

Ja, selbstverständlich.

**Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Die Frage ist, ob das auch ökonomisch flexibel zu handhaben ist. Was sind die besten Entwick-

lungsstrategien (Zwischenruf) ..., ja, das ist ja ein Thema, das im Rat diskutiert werden muss. Vielleicht möchten Sie darauf antworten, auch vor dem Hintergrund der Fehlerdiskussion, die wir vorhin geführt haben. Wir haben eine bestimmte technische Lösung, die sich heute anbietet, aber langfristig gesehen: Was könnte sich aus herstellerischen Gründen als ökonomisch am sinnvollsten erweisen? Ob das nun eine Diversifizierungsstrategie ist oder ob das alles auf einem Chip ist.

**Christian Meisel (Roche Diagnostics GmbH)**  
(?)

Um ein bisschen konkreter darauf zu antworten: Wenn wir das auf die Onkologie reduzieren, indem wir nicht Keimbahndiagnostik betrachten, dann denke ich, dass das wahrscheinlich gar nicht so fern in der Zukunft ist, dass man das alles machen und akzeptieren wird, dass man in Gen X, von dem man vielleicht die Funktion gar nicht so genau kennt, möglicherweise einen Fehler hat. Aber man muss gleichzeitig sicherstellen müssen, dass all die Informationen, auf denen ich eine Aktion basieren kann, so wenig fehlerbehaftet wie möglich erzeugt werden, und das ist technisch möglich.

Außerhalb der Onkologie, wenn wir Richtung Keimbahn schauen, ist diese Frage ungleich komplexer. Da würde ich das nicht so in der Allgemeinheit formulieren, wie ich das jetzt für die Tumorgenetik formuliert habe.

**Jens Reich (Deutscher Ethikrat)**

Meine Frage geht an Herrn Ruckes und Herrn Meisel. Sie haben eine Reihe von Medikamenten erwähnt, für die Sie diese Companion-Tests machen und dann selektierte Patienten behandeln. Sind diese Medikamente giftig? Das würde ich gern wissen.

Das Zweite ist vielleicht ein bisschen abseitig, aber ich glaube, es interessiert auch: Wie ist in der subklinischen und klinischen Vorbereitung

der Anteil von Tierversuchen bei der Pipeline bis hin zur Annahme des Produktes?

Sie sagen, dass die Erfahrung so ist, dass man mit diesen Methoden eine Lebensverlängerung bekommt, aber eben nur um eine begrenzte Zeit, weil der Tumor wiederkommt. Gibt es da Nachuntersuchungen? Liegt das daran, dass der Tumor polykonal ist und diejenigen überleben, die nicht diese Empfindlichkeit aufweisen? Oder haben neue Metastasen oder neue Auswüchse des Tumors den gleichen Fehler, aber sprechen nicht mehr an, sind resistent geworden? Gibt es dazu Erfahrungen?

**Christian Meisel (Roche Diagnostics GmbH)**

Die letzte Frage kann ich konkret beantworten. Es gibt mannigfaltige Resistenzmechanismen. In der modernen Arzneimittelentwicklung werden die klinischen Studien so gehandhabt, dass wir wann immer möglich versuchen, Tumormaterial zu gewinnen, um exakt diese Frage, die Sie stellen, zu beantworten. Warum spricht ein Patient auf einmal nicht mehr an? In dem Beispiel des Zelboraf, das ich Ihnen gezeigt habe, gibt es einen konkreten Mechanismus, dass ein bestimmtes Umgehensgen, das CRAF, hoch exprimiert wird und es dann zu einer Umgehung kommen kann. Das ist nur dadurch zu vermeiden, indem man dieses Zelboraf mit einem Mac-Inhibitor kombiniert, in eine Kombinationstherapie geht, was derzeit klinisch geprüft wird. Resistenzmechanismen sind eine wesentliche Fragestellung der Arzneimittelentwicklung. Bevor so ein Medikament auf den Markt kommt, haben wir heute in der Regel ein gutes Verständnis, welches die Mechanismen sein können, die dort zugrunde liegen.

Ihre zweite Frage war die Frage hinsichtlich Tierversuchen. Selbstverständlich, bevor ein Arzneimittel das erste Mal in einem Menschen getestet werden kann, werden diese Arzneimittel umfangreich in Tieren getestet. Dafür gibt es Regulierungsvorschriften, klare Vorschriften der

Zulassungsbehörden, was genau getestet werden muss. Das ist auch etwas, was sich die Ethikkommissionen genau anschauen, was genau dort passiert. Sie finden zum Schutz des Patienten, zum Schutze des Menschen statt, und sie sind genau festgelegt in verschiedenen Dokumenten der Regulierungsbehörde.

Und Ihre dritte Frage war, ob die Arzneimittel giftig sind. Zielt Ihre Frage darauf ab, ob diese Arzneimittel auch Nebenwirkungen haben?

**Jens Reich (Deutscher Ethikrat)**

Was würde passieren, wenn man sie einnimmt, ohne einen Tumor zu haben?

**Christian Meisel (Roche Diagnostics GmbH)**

Praktisch alle diese Arzneimittel greifen Prozesse an, die auch im Gesunden vorliegen. Wenn wir uns Mutationen aussuchen, die nur in Tumoren vorliegen, und Arzneimittel entwickeln, die nur diese Mutationen treffen, ist der große Vorteil, dass wir das gesunde Gewebe dadurch nicht angehen.

Aber ich möchte hier keine Illusionen verbreiten: Alle wirksamen Arzneimittel in der Onkologie haben selbstverständlich Nebenwirkungen. Es gibt in der Onkologie keine nebenwirkungsfreien wirksamen Medikamente.

**Christiane Woopen (Deutscher Ethikrat)**

Ich habe jetzt einmal eine technologische Vision, denn im Titel steht auch „zukünftige Entwicklungen“. Das geht aus von der Nachricht über den Chip von Oxford Nanopore, aber lassen wir das einmal beiseite und stellen uns vor, wir sind 20 Jahre weiter oder, wenn es der Vorstellungskraft dient, wir sind 500 Jahre weiter. Wird es die Situation geben, dass ich mir als Kunde im Internet sonstwo, meinerwegen im Kiosk an der Ecke, einen Chip kaufen kann, den ich in den USB-Port meines Laptops stecke? Der Chip hat ein kleines Loch, da tue ich etwas Speichel, Blut oder was auch immer rein (von wem auch immer) und der sequenziert mir das durch. Die

Software zur Auswertung habe ich mir auch schon gekauft, die ist auf meinem Computer. Und dann läuft das völlig ohne Arzt, völlig ohne irgendeine Firma oder sonst etwas im Hintergrund. Ich brauche das nicht bei 23andMe abzugeben oder so, es läuft einfach dadurch und der Computer spuckt mir ein Risikoprofil aus und am besten den dazugehörigen Diätplan und die geeigneten Sportarten oder was auch immer.

Lassen wir jetzt einmal diese Anwendungsorientierung und den Diätplan beiseite. Ist das technologisch absoluter Mumpitz? Oder ist das, wenn Sie sagen, es sei Mumpitz, so eine Äußerung wie Herr Lackner von Edison, Einstein oder Bill Gates zitiert hat? Also sind die Wissenschaftler, die sagen, das ist eine Zukunftsvision und die Frau hat einen Sprung in der Schüssel, wäre das dann eine Aussage dieser Klasse, die Sie vorgestellt haben?

**Bernd Timmermann (Max-Planck-Institut für molekulare Genetik)**

Definitiv ja, es wird kommen. Ich weiß nicht, ob wir in 20 Jahren so weit sein werden, vielleicht sind es 50 Jahre, aber ich bin felsenfest davon überzeugt, dass es kommen wird. Wenn wir uns unseren begrenzten Horizont anschauen, denn wir jetzt gerade überblicken in den letzten Jahrzehnten, und wenn ich sehe, was in den letzten vier Jahren in diesem Bereich passiert ist, dann wird genau diese Vision kommen, ganz egal, ob uns das gefällt oder nicht. Vielleicht nicht in 20 Jahren, vielleicht aber in 50 Jahren.

**Karl Lackner (Universität Mainz)**

Es gibt schon Firmen, deren Geschäftsmodell genau auf dieser Vision beruht.

**Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Ich habe gerade hinter mir das Gemurmel gehört: Wer Visionen hat, der soll zum Arzt gehen. (Lachen) Helmut Schmidt hat das offensichtlich gesagt.

Also erst einmal sind wir mit der ersten Runde am Ende. Ich danke Ihnen herzlich für die informativen Beiträge und Gespräche. Wir hatten das als Gesamtanhörung geplant, nun hat sich das auch so ergeben, dass wir zwei Teile haben. Sie sind herzlich eingeladen, auch weiterhin dabei zu sein. Noch einmal ganz herzlichen Dank Ihnen allen.

(Applaus)

Ich möchte jetzt zum zweiten Teil der Anhörung kommen und danke den nächsten vier Referenten schon einmal dafür, dass sie so viel Geduld gehabt haben. Der erste Referent ist Prof. Dr. Karsten Held aus Hamburg, Humangenetiker und mit der Reproduktionsmedizin und der pränatalen genetischen Untersuchung befasst.

## Beiträge der externen Sachverständigen

**Prof. Dr. Karsten Held · Zentrum für Humangenetik (Hamburg)**

(Folie 1)

Liebe Frau Kollek, meine Damen und Herren, auch von meiner Seite herzlichen Dank für die Einladung. Ein Wort zu Herrn Timmermann: Ich glaube es nicht. Warum nicht? Das möchte ich Ihnen in den nächsten 20 Minuten zeigen.

Wer meine Vita gelesen hat, weiß, dass ich mit Abstand der älteste Sprecher heute bin. Ich habe 1965 in der Humangenetik meine Dissertation begonnen, und Sie werden sich wundern, auf welchem Gebiet: Pharmakogenetik. Das ist also nichts Neues, auch wenn damals ganz andere Methoden verwendet wurden, nämlich die klassische Biochemie.

Nun aber zu dem, was wir heute machen. Ich habe mich in den letzten 20 Jahren im Wesentlichen mit Reproduktionsgenetik und pränataler Diagnostik beschäftigt. Darüber möchte ich etwas erzählen.

(Folie 2)

Zunächst einmal zu den Basisrisiken. Sie sehen hier, dass die Manifestation einer klinisch relevanten Störung beim Neugeborenen etwa 4 Prozent beträgt und beim Erwachsenen 100. Mit anderen Worten: Die Idee des genetisch gesunden Menschen ist per se absurd, den gibt es nicht. Vergessen Sie es.

Wenn wir aber über prädiktive Diagnostik sprechen, müssen wir darüber sprechen, welchen Zeitpunkt wir betrachten. Gerade bei der personalisierten Medizin müssen wir sagen: Wovon reden wir? Wie gesund soll der 80-Jährige sein? Ist das unser Problem? Ich denke nein.

(Folie 3)

Ich erlaube mir, ein bisschen in die Historie zu blicken. Wir haben mit reinen Kopienzahlen angefangen: ein Chromosom zu viel oder nicht. Morbus Down. Dann hat man die Bänderungstechniken gefunden; plötzlich konnte man sehen, dass Stücke von Chromosomen fehlen oder etwas zu viel ist oder sich an einer falschen Stelle befindet. Das ist der Beginn der molekularen Diagnostik, der Molekularzytogenetik. Wir können genau sagen: Der Teil von diesem Chromosom bei komplexen Translokationen stammt von jenem Chromosom, von jenem Chromosom usw. und auch, was Sie hier unten rechts sehen können: Die Anordnung innerhalb eines normalen Chromosoms ist anders.

Das Erste, was wir heute verstehen sollten, ist: Selbst wenn ich alles durchsequenziere und alles normal ist, so kann der Dispositionseffekt alleine etwas bewirken. Um diesen herauszubekommen, wird noch einige Zeit vergehen.

(Folie 5)

Ich möchte Ihnen einige Beispiele zeigen. Die zytogenetische Diagnostik spielt heute im Wesentlichen, zumindest bei komplexen Fragen auf der molekularen Ebene, mit der Array-Diagnostik eine Rolle. Bei der Array-Diagnostik haben wir aber das Problem, was wir eben diskutiert

haben. Wir können sehr kleine Deletionen erkennen, die man in der klassischen Mikroskopie nicht sehen kann, weil sie unterhalb des Auflösungsvermögens des Mikroskops liegen. In diesem Fall sind es zwei pränatal gestellte Diagnosen; in beiden Fällen hatten die Feten schwere Anlagestörungen des Gehirns, aber auch spezifische Extremitätenfehlbildungen.

(Folie 5)

Man fand nachher mit dem Array eine kleine Deletion im Chromosom 5, die sich der mikroskopischen Analyse entzog, hier in diesem Bereich.

Schon an dieser Stelle möchte ich das Thema ansprechen. Ich kann natürlich untersuchen, Herr Taupitz und fragen: Hat dieses Kind mit dieser Fehlbildung diese Deletion, diese oder die Deletion oder Duplikation, die wir kennen?

Das Dumme ist: Diese hier ist überhaupt erst durch die pränatale Diagnostik bekannt geworden. Inzwischen ist es eine gängige. Das heißt, wenn ich eine gezielte Diagnostik mache und keine genomweite, dann kann ich diese Frage unter Umständen nicht beantworten. Das möchte ich hier nicht weiter diskutieren.

Es ist ein spezifisches Problem in der pränatalen Diagnostik, dass viele sagen: Die Array-Diagnostik darf ich nicht machen, denn ich könnte ja dabei etwas erkennen, was ich gar nicht wissen will. Richtig. Darum darf man eine solche Diagnostik nur nach dem alten Paradigma machen: Beraten, Diagnostik, Beraten. Alles andere ist in meinen Augen nicht akzeptabel.

(Folie 6)

Wo liegt das Problem? Je größer die Auflösung, desto größer wird der Albtraum des genetischen Beraters. Egal auf welcher Ebene wir uns befinden, wir haben folgendes Problem: Je mehr Informationen wir haben, desto schwieriger wird es, das zu vermitteln.

In der klassischen Chromosomenanalyse haben wir eine Auflösung von ungefähr fünf Megabasen. Bei der klassischen Array-CGH liegt diese bei einer MB und bei der Bac-Array-CGH bei 250 Kilobasen. Bei den Oligo-Arrays sind es ungefähr 100, je nachdem, was wir haben. Bei einem SNP-Array liegt man bei 10 usw., und am Schluss haben wir die Sequenzierung.

Auf all diesen Ebenen können Probleme auftauchen. Auf wirklich allen Ebenen. Das möchte ich Ihnen auf den nächsten Bildern zeigen. Das einzige Problem ist: Je höher ich auflöse, desto wahrscheinlicher wird es sein, dass ich Varianten finde, von denen ich nicht weiß, was sie bedeuten. Das heißt: Mehr ist nicht notwendigerweise besser, sondern mehr ist nur mehr. Das heißt, je mehr ich analysieren kann, desto mehr Probleme können auftauchen.

(Folie 7)

Sie sehen hier ein klassisches genetisches Problem. Darum sage ich: Das Leben wird immer problematisch sein. Dieses Kind – das können Sie hier nicht erkennen – war pränatal aufgefallen durch eine Mikrophthalmie (eine Fehlanlage der Augen) und eine schwere Hirnfehlbildung. Wir haben dies in unserem eigenen Labor konventionell untersucht. Sonst sage ich immer, die anderen können nicht richtig gucken, aber hier: Nein, wir haben das in unserem Labor untersucht und nichts gefunden.

Wir haben ein Array gemacht und eine Deletion im X-Chromosom hier oben im kurzen Arm gefunden.

So weit, so gut. Wo fängt das Problem an? Das war ein Mädchen. Mädchen haben zwei X-Chromosomen. Was Sie mit keiner Diagnostik dieser Erde herausfinden können: Kann die Mutter dasselbe haben, ohne betroffen zu sein? Die Antwort ist: Ja.

Das heißt, wenn Sie sie durchsequenzieren, dann würden Sie genau dasselbe finden wie bei diesem Kind. Und woran liegt das? Das ist das

alte genetische Problem: X-Inaktivierung. Es hängt davon ab, welches X beim Mädchen inaktiviert ist.

(Folie 8)

Hier haben wir ein Problem, das aus unserer Diagnostik stammt. Wir haben hier den Novo, also eine neu entstandene Translokation zwischen einem Autosom und einem X-Chromosom beim Mädchen. In dem einen Fall ist das das normale X inaktiviert. Das heißt, das Translokationschromosom, was hier durch diesen kleinen blauen Bandenhang gekennzeichnet ist, ist aktiv, und der Teil des X-Chromosoms, der auf einem Autosom transloziert ist, der immer aktiv ist, ist auch aktiv.

Das heißt: Die Summe des aktiven X ist normal, ist eins. Bei dieser Translokation ist es andersrum. Hier ist die Translokation inaktiviert. Jetzt ist das normale X aktiv und der Teil, der transloziert worden ist, ist auch aktiv. Und dieses Kind ist schwer krank.

Was müssen Sie machen? Das, was ich immer sage: Sie können einen solchen Befund nur zusammen mit dem klinischen Befund interpretieren. Das eine Kind hat eine schwere Fehlbildung, das andere sah ganz normal aus. Dann haben wir diese Inaktivierungsstudie gemacht und gesagt: Die Summe der Befunde – klinischer Befund plus genetischer Befund – spricht dafür, dass es in Ordnung ist.

Also noch einmal: Eine Interpretationsmöglichkeit besteht immer nur im Zusammenhang mit dem klinischen Befund.

(Folie 9)

Zu einem anderen Aspekt: Es wird viel von Auflösung gesprochen. Das hängt aber davon ab, welche Technologie Sie verwenden. Hier links haben Sie ein Beispiel: Eine kleine Deletion, hier an einem Chromosom, spielt keine Rolle.

Hier haben Sie etwas anderes. Dieses Chromosom ist mit einem normalen SNP völlig normal.

Wenn Sie aber einen SNP-Array machen, dann würden Sie feststellen, dass der Chromosomensatz nur von einem Elternteil stammen kann, denn beide Chromosomen haben das gleiche SNP-Muster. Und dieses Kind würde eine schwere geistige Behinderung aufweisen.

Mit anderen Worten: Es hängt von der Technologie ab, die Sie benutzen. Es ist nicht nur eine Frage der Auflösung. Das hier hätten Sie allerdings herausgekriegt, wenn Sie eine Hochdurchsatzsequenzierung gemacht hätten.

(Folie 10)

Hierauf brauche ich nicht weiter einzugehen. Die Probleme, die es bei der nächsten Generation gibt, sind nicht neu, die hatten wir schon immer.

(Folie 11)

Was kommt? Das DTC (*direct to consumer testing*) ist das, worüber wir sprechen. Sie können heute Ihren Speichel irgendwo hinschicken und dann bekommen Sie ein Ergebnis wieder. Ich glaube, es wird das kommen, was hier von der Firma Recombine angegeben ist: Die kommen demnächst mit einem Chip auf den Markt, um Paare mit Kinderwunsch testen zu lassen. Darauf sind die 200 autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen mit 1.200 Mutationen. Das deckt wahrscheinlich 98 Prozent von dem ab, was es landläufig gibt.

Das wird, denke ich, kommen. Wie sicher die sind, weiß ich nicht. Getestet wird bei Illumina. Ich nehme an, dass die eine relativ gute Qualität haben. Der Chip wird dann durch eine andere Firma verkauft. Dahinter steckt die Idee, dass sich Paare, bevor sie ihren Kinderwunsch realisieren, testen lassen können, ob sie Anlageträger für irgendeine der häufigen rezessiven Erkrankungen sind. Ob das sinnvoll ist oder nicht, können wir nachher diskutieren.

(Folie 12)

Jetzt noch etwas zu der Aussage, die mich als klassischer Genetiker immer etwas schmunzeln lässt, nämlich: Wir machen jetzt eine prädiktive

Testung, indem wir Polymorphismen untersuchen. Dies hier ist ein Polymorphismus im FSH-Rezeptorgen, und es stellt sich die Frage: Wenn eine Frau hormonell stimuliert wird, wie wird die Antwort des Ovars sein?

An und für sich ist dies keine unwichtige Frage. Hat sie eine Überstimulationssyndrom, ist sie schwer krank, reagiert sie gar nicht, so ist sie umsonst stimuliert worden.

Es gibt einen Polymorphismus in diesem Gen. Das hier vorne ist der Wildtyp, und die lassen sich alle normal stimulieren. Sind sie heterozygot (für diesen Polymorphismus hier, Asparagines und Serinen), dann wird ein Teil schlecht antworten und ein Teil wird überantworten. Wenn sie homozygot sind, dann wird keiner normal antworten. Das ist eine wichtige Information. Aber: Sie haben keine Ahnung, in welche Richtung sie nicht normal antworten werden. Sie wissen nur: Irgendetwas ist nicht in Ordnung. Es gibt nur überreagieren oder gar nicht reagieren.

Das sagt uns das also wirklich? Auch hier ist wieder die Erfahrung des Kliniklers gefordert.

(Folie 13)

Die häufigste Mutation, die nicht nur in der Bundesrepublik, sondern weltweit getestet wird, ist die Faktor-V-Leiden-Mutation und die Prothrombin-Genmutation G20210A.

Welche Aussagekraft hat das? Ich habe das untersucht unter der Frage risikofreie Thrombophilie.

Dies ist eine große Untersuchung, die 2009 publiziert wurde. Wenn ein Indexpatient im Alter von unter 45 Jahren eine Thromboembolie hatte, wie sieht das dann für seine Angehörigen aus? Da sehen Sie: Es spielt keine Rolle, ob er eine Faktor-V-Leiden-Mutation hatte oder nicht (das hier sind die Indexfälle, die es hatten, und das sind diejenigen, die keine hatten). Es hat gar keine Aussagekraft.

Bei mehr als 71 Jahren ist es mit dem Manifestationsalter genauso. Nur in den Altersgruppen dazwischen besteht eine tendenziell – aber das ist noch nicht einmal statistisch signifikant – höhere Wahrscheinlichkeit bei Faktor-V-Leiden, eher eine Thrombose zu bekommen. Viele Leute sagen aber: Klinisch ist es völlig irrelevant.

Gerade ist eine Arbeit erschienen, die zeigt: Das ist in der Tat so. Der prädiktive Wert, ob Faktor-V-Leiden eine Rolle spielt oder nicht, hängt lediglich davon ab, ob es in der Familie Thrombosen gab oder nicht.

(Folie 14)

Gehen wir einmal kurz in die Präimplantationsdiagnostik. Bisher erlaubt war in Deutschland nur die Polkörperbiopsie, jedenfalls wurde es bis zum BGH-Urteil so interpretiert. Der BGH hat klar gesagt: Nein, in Blastozysten dürft ihr auch, aber in dem frühen Embryo, also Blastomere, dürft ihr nicht.

Die Angst, die nun herrscht, ist, dass man durch Next Generation Sequencing zu diesem Zeitpunkt des Embryos untersuchen könnte und wir dann das Designer-Baby hätten. Ich kann Ihnen sagen: Schon statistisch ist das unmöglich. Denn wenn Sie mehr als zwei Eigenschaften untersuchen, bleibt keine Eizelle übrig. Das geht nicht. Wir können nachher diskutieren, warum das so ist.

Aber warum ist es ohnehin Blödsinn? Entschuldigen Sie meine Sprache. Weil wir mit der DNA zumindest vom Polkörper in unseren technischen Möglichkeiten begrenzt sind.

(Folie 15)

Dies hier ist auch aus unserem Labor. Sie sehen hier eine Translokation. Links ist ein Chip, der relativ wenig sensibel ist, dafür aber eine gute Aussage macht. Bei diesem hier haben wir kein Problem. Da ist etwas nicht in Ordnung und am Anfang des Chromosom 1 ist etwas nicht in Ordnung.

Wir können jetzt einen Chip mit der doppelten Auflösung nehmen. Prima, man sieht dies mit der Translokation viel besser. Aber Sie sehen schon, wie viele Punkte außerhalb des eigentlichen legitimen Feldes sind. Das sind Falsch-Positive. Natürlich kann ich als Kliniker sagen: Das alles interessiert mich nicht. Aber ich muss es interpretieren.

Je sensitiver ein Test ist, je größer die Wahrscheinlichkeit einer Fehlinterpretation.

(Folie 16)

Warum können Sie zu einem frühen Zeitpunkt des Embryos nichts über die Zukunft des werdenden Kindes sagen? Das ist die Epigenetik. Dabei geht es um die vererbare – und das ist das Verrückte: Es kann vererbbar sein – oder reversible Modifikation der Chromosomen, die die Genexpression beeinflussen, bei unveränderter Nukleotidabfolge der Gene.

(Folie 17)

Das hier ist ein älteres Schema, das das Problem vereinfacht, aber aus didaktischen Gründen nicht schlecht ist.

Ein Gen wird abgelesen. Am Anfang wird der Promotorbereich durch einen sogenannten Enhancer im weitesten Sinne stimuliert, sodass das Ganze ablaufen kann. Davor sitzt ein Silencer, der das Ganze auch abschalten kann. Das Ganze ist eine Frage von Methylierung und Deacetylierung.

Wir haben folgendes Problem: Es ist nicht ein Enhancer, der interagiert, sondern einer der Transkriptionsfaktoren, zum Beispiel der Androgenrezeptor, von dem inzwischen 63 Gene bekannt sind. Das ist das Problem, warum es nachher mit der Bioinformatik so viele Probleme gibt. Aber das viel größere Problem ist: In jeder Körperzelle befindet sich exakt dasselbe Genom und trotzdem ist das eine Muskelzelle, das andere eine Nervenzelle, das vierte eine Herzelle usw. Woran liegt das? Die Gene dieser Zellen sind dauerhaft an- oder abgeschaltet, um

dann spezifisch zu wirken. Und wenn Sie die Epigenetik aus dem Blut bestimmen, dann kennen Sie die Epigenetik meinetwegen in den peripheren Leukozyten, aber was im Hirn ist, wissen Sie noch lange nicht. Darum glaube ich es nicht.

(Folie 18)

Welche Bedeutung hat die Epigenetik? Gerade am Anfang des Lebens spielt sie eine große Rolle. Dies ist ein Beispiel von Mäuse-Embryonen. Hier sind Mäuse-Eizellen injiziert, befruchtet worden. Unten ist die Basislinie, das sind frisch ovalierte Eizellen, frisch inseminiert oder in diesem Fall injiziert. Die Verlustrate der Embryonen über Einzell, Zweizell, Vierzell, Blastula und Blastula, beträgt in jedem Stadium ungefähr 10 Prozent, nicht mehr.

Wenn Sie die Eizellen 13 Stunden unter optimalen Bedingungen in dem Kulturgefäß belassen und dann injizieren, beträgt die Verlustrate schon vom Tag 2 an jeweils 20 Prozent. Wenn Sie versuchen, eine unreife Eizelle in vitro reifen zu lassen, liegt die Verlustrate bei 60 Prozent. Das ist einer der Gründe, warum die In-vitro-Maturation nicht funktioniert.

(Folie 19)

Hier ein Beispiel aus der Tierzucht, mit Kühen aus Schleswig-Holstein. Was hat man gemacht? Man hat Eizellen in vivo befruchtet und sich weiterentwickeln lassen; man hat Eizellen in vivo befruchtet und die entsprechenden Fruchtanlagen in vitro weitergezüchtet, und man hat Eizellen in vitro befruchtet und in vitro weitergezüchtet.

Die Kreise sind das Genexpressionsmuster von 250 Genen, von dem man glaubt, dass sie für den Anfang der Embryonalentwicklung entscheidend sind. Sie sehen die Gene, die gleich exprimiert werden. Es sind überhaupt nur noch zwei, die in diesen verschiedenen Individuen gleich exprimiert werden. Die anderen hatten immer eine Über- oder Unterexpression. Das

erklärt auch, warum die In-vitro-Befruchtung zu so schlechten Ergebnissen kommt: weil die Eizellen und der frühe Embryo keine epigenetische Kompetenz haben.

(Folie 20)

Nun können Sie sagen: Das ist ja alles schön, das sind Schleswig-Holstein-Kühe, das interessiert uns nicht. Wie ist das denn bei Menschen?

Hier sehen Sie Anlageträger für eine Genmutation, bei der Sie irgendwann später einen Typ-II-Diabetes bekommen – meistens Typ II, auf jeden Fall einen eher späteren Diabetes.

Die erste Säule auf dem Bild links zeigt Ihnen: Wenn die Mutter Trägerin des mutierten Gens ist, dann hängt die Frage, wann sich bei ihren Kindern der Diabetes manifestiert, stark davon ab, ob sie zum Zeitpunkt der Schwangerschaft eine Hyperglykämie, also einen Prädiabetes hatte oder nicht. Die einen bekommen mit 15 Jahren Diabetes und die anderen im Durchschnitt mit 30. Das sehen Sie noch einmal in der Kurve rechts.

Mindestens ebenso interessant ist Folgendes: Ist die Mutter Anlageträgerin, dann werden bis zum Alter von 50 Jahren 60 Prozent der betroffenen Kinder, die diese Mutation geerbt haben, insulinpflichtig sein. Wenn sie die entsprechende Mutation aber vom Vater geerbt haben, dann werden es nur 20 Prozent sein. Das ist Epigenetik.

(Folie 21)

Wir wissen, dass es so ist und wie wie schwierig die Vorhersage ist. Man hat einmal geschaut bei den Frauen, die einen Gestationsdiabetes haben, wie deren Geburtsgewicht war. Das sind hier verschiedene Ethnien, Hispania und Frauen aus Afrika und Norwegen. Letztlich haben wir immer die gleiche Kurve. Die Kinder, die mit Untergewicht geboren sind, haben das höchste Risiko, und das nächsthöchste Risiko haben die mit Übergewicht. Dies sind zwei verschiedene epigenetische Mechanismen, aber sie führen

beide zu dem Ergebnis, dass die Kinder ein wesentlich höheres Risiko haben, später im Leben einen Diabetes zu entwickeln.

(Folie 22)

Meine Damen und Herren, Sie kennen vielleicht die beiden Herren rechts. In meiner Schulzeit habe ich noch den Herrn links kennengelernt, Herrn Lamarck. Was hat er gesagt? Sie sehen, es ist der älteste, 1744 geboren. Herr Lamarck war seinerzeit einer der besten Biologen Frankreichs und der festen Ansicht, dass man erworbene Eigenschaften weitergeben könnte. Es wird Sie nicht wundern, dass es inzwischen Übersichten gibt, die von einem Neo-Lamarckismus sprechen. Die Epigenetik, Frau Woopen, ist in der Tat das Entscheidende. Herzlichen Dank.

#### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Herr Held, ich gehe davon aus, dass Sie Herrn Lamarck nicht mehr persönlich kennengelernt haben (Lachen).

Jetzt hören wir einen jüngeren Kollegen von Ihnen, auch aus der Humangenetik, Herrn Professor Carsten Bergmann von der Bioscientia Zentrum für Humangenetik Ingelheim.

#### **Prof. Dr. med. Carsten Bergmann - Bioscientia Zentrum für Humangenetik (Ingelheim)**

(Folie 1)

Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Einladung. Es ist eine große Freude und auch Ehre für mich, hier zu sprechen.

Wie Sie richtig gesagt haben, leite ich seit knapp drei Jahren das Zentrum für Humangenetik der Bioscientia. In Ergänzung habe ich noch eine apl. Professur an meiner Heimatuniversität und in Kürze auch eine Gastprofessur an der Universität in Freiburg. Warum sage ich das? Ich denke, diese Überlappungen und Vernetzungen aus Diagnostik und Forschung sind sehr wichtig, um das Fach weiterzuentwickeln.

Ein kleiner Einwand mag allerdings erlaubt sein, wo wir eben über Strukturen sprachen: Es ist nicht ganz einfach, so etwas auch zu leben. Das habe ich gemerkt, als ich auf die dunkle Seite der Sache gewechselt bin. Es gibt viele Vorbehalte auf beiden Seiten, die aber der Sache nicht zielführend sind. Ich möchte das aber nicht näher thematisieren.

Ich habe mir Gedanken gemacht, was ich hier vorstellen soll. Die meisten Dinge technischer Natur sind schon thematisiert worden, und möchte Ihnen gern die neuen Möglichkeiten und in meinen Augen auch großen Vorzüge der neuen Diagnostik am Beispiel von Erkrankungen darlegen, die vor allem im Kindesalter eine Rolle spielen, nämlich der Zystennieren und der Ziliopathien. Hier kann man gut sehen, was auch Herr Timmermann gesagt hat, dass wir bei der zielführenden Anreicherung bestimmter Regionen eigentlich nichts anderes machen als vorher, nur deutlich effizienter.

Grundsätzlich ist dies nicht begrenzt auf die Humangenetik. In der Medizin ist es sehr wichtig, dass in der Diagnostik eine strukturierte Vorgehensweise gewählt wird. Das ist das A und O, auch wenn es um Kosten und Effizienz der Diagnostik geht. Der Arzt muss sich vorab immer klar machen, was er eigentlich untersuchen möchte und ob er dies mit der jeweils angewendeten Methode überhaupt erreichen kann.

Ich kann mich noch gut daran erinnern, dass ich, als ich in die Humangenetik kam, große Schwierigkeiten hatte, mir vorzustellen, in welchem Kompartiment, in welcher Skalierung ich mich überhaupt befinde. Spreche ich über irgendetwas, was ich auch mit einem Lichtmikroskop sehen kann? Das heißt, bewege ich mich auf Chromosomenebene, bin ich irgendwo dazwischen oder bewege ich mich im molekulargenetischen Bereich und spreche über Basenaustausch?

Herr Held hat es schon angesprochen: Die Zytogenetik hat weiterhin eine große Bedeutung. Aber ich kann strukturelle Auffälligkeiten nur bis zu einer Auflösung von fünf Megabasen detektieren. Das ist schon eine ganze Menge an genetischem Material. So gesehen war es bei der Patientengruppe der entwicklungsretardierten Kindern und der Kinder mit Organfehlbildung eine große Weiterentwicklung, dass die hochauflösende chipbasierte Chromosomenanalyse, die von Ihnen schon vorgestellte Array-CGH entwickelt wurde. Technisch ist dies relativ simpel: Man versieht, labelt Patienten-DNA und Kontroll-DNA mit unterschiedlichen Farbstoffen, bringt sie äquimolar auf ein Trägermedium und schaut, an welchen Stellen sich die beiden Farbstoffe überlagern, ob es ein gelbes Mischungsverhältnis gibt oder ob es mehr grün oder rot leuchtet.

(Folie 2)

Dies ist vereinfacht dargestellt. Herr Held hat es schon gut gesagt: Es ist nicht ganz einfach, zu sagen, was pathogen und was apathogen ist. Dennoch sind die Detektionsraten beim geschilderten Patientenkollektiv stark gestiegen oder haben stark hinzugewonnen. Ganz wichtig ist: Es ist eine genomweite Untersuchung, und wir untersuchen hypothesenfrei. Ob hypothesenfrei oder hypothesengerichtet, das ist sehr wichtig.

Es ist bei Weitem nicht so, dass man im zytogenetischen oder molekularzytogenetischen Bereich alle Veränderungen bei Patienten detektieren kann. Häufig muss man auch ins Eingemachte gehen und nach Veränderungen im Bereich der DNA-Doppelhelix schauen.

(Folie 3)

Ich bin absolut d'accord mit meinen Vorrednern: Die interdisziplinäre Zusammenarbeit ist das A und O. Das heißt, das Hinzuziehen der klinischen Information ist sehr wichtig, damit man nicht die Nadel im Heuhaufen sucht und unnütz Geld zum Fenster hinauswirft.

(Folie 4)

Man weiß ungefähr, dass der Mensch ungefähr 23.000 Gene hat, die auf den Chromosomen als den Trägern der Erbanlagen liegen.

(Folie 5)

Das ist Ihnen bekannt, aber für die folgenden Dias wichtig, noch einmal erwähnt zu werden. Wir haben in der Regel paarige Erbanlagen, eine vom Vater und eine von der Mutter geerbt. Die meisten genetischen Erkrankungen folgen einer autosomal dominanten Vererbung oder einer autosomal rezessiven Vererbung. Bei der dominanten Vererbung ist es ausreichend, dass man als Anlageträger erkrankt oder ein hohes Risiko hat, zu erkranken, wenn schon eine dieser beiden Erbanlagen ungünstig verändert ist. Dementsprechend liegt die Wiederholungswahrscheinlichkeit oder das Risiko, diese ungünstige Anlage an die eigenen Kinder weiterzugeben, bei 50 Prozent.

(Folie 6)

Im Gegensatz dazu reicht bei der rezessiven Vererbung der Mischerbigenheitszustand nicht aus, dass man krank wird. Dies ist erst der Fall, wenn beide ungünstigen Anlagen bei den Kindern zusammentreffen. Dann erkranken die Kinder in der Regel. Diese Eltern haben also ein 25-prozentiges Wiederholungsrisiko für ein weiteres betroffenes Kind oder, um es positiv auszudrücken, eine 75-prozentige Chance, ein gesundes Kind zu bekommen. Wichtig ist auch: Die rezessiven Erkrankungen beschränken sich auf die Kindergeneration – im Gegensatz zu den dominanten Erkrankungen, die meistens über die Generationen in der Familie vererbt werden.

(Folie 7)

Wir haben die strukturierte Vorgehensweise schon angesprochen. Um das Ganze etwas einfacher zu gestalten: Es ist sinnvoll, bestimmte Erkrankungen in Gruppen zu klassifizieren. Man nimmt sich die Zellbestandteile, die Zellorganellen zu Hilfe, zum Beispiel Mitochondrien. Von

den Mitochondrienerkrankungen weiß man, dass sie typischerweise Organe befallen, die einen hohen Energiebedarf aufweisen.

(Folie 8)

Das ist auch bei den Zilienerkrankungen der Fall. Das heißt, ein Organell, das man bis vor ein paar Jahren noch nicht wahrgenommen hat, gewinnt zunehmend an Bedeutung. Die Zilien sind als Zellantennen zu verstehen. Sie befinden sich auf der Oberfläche nahezu jeder Körperzelle. Man spricht mittlerweile von Ziliopathien, Zilienerkrankungen als ein neues Ordnungsprinzip für ein immer breiter werdendes Spektrum genetischer Erkrankungen, denen gemein ist, dass sie eine Fehlfunktion dieser Zellorganellen, dieser Zilien haben.

(Folie 9)

Die älteste Zilienerkrankung oder die erste, die man richtig untersucht hat, war die PCD, die primäre ziliäre Dyskinesie. Hier liegt ein Defekt der motilen respiratorischen Zilien zugrunde, das heißt: Die mukoziliäre Clearance ist beeinträchtigt. Der Schleim kann aus den Atemwegen nicht richtig abtransportiert werden. Dies ist eine Differentialdiagnose zu der uns wahrscheinlich allen bekannten zystischen Fibrose Mukoviszidose.

(Folie 10)

Daraus resultieren anatomische Veränderungen der Bronchien. Sie sehen hier unten diese Aussackungen, die Bronchiektasen. Ein hoher Anteil, nämlich genau die Hälfte, hat einen Situs inversus, das heißt, die Organe liegen auf der falschen Körperseite. Das Herz liegt nicht links, sondern rechts (wir kommen nachher noch darauf, warum dies so ist). Ein hoher Anteil der Patienten weist Fertilitätsstörungen auf.

(Folie 11)

Die Erklärung ist relativ banal, aber auch genauso komplex: Es gibt eine Struktur in der sehr frühen Embryonalentwicklung, nämlich den Primärknoten. Auf diesem befinden sich Zilien, und

die müssen linkswärts schlagen. Sonst weiß der Körper nicht, wie der Bauplan des Lebens auszusehen hat, ob das Herz links oder rechts sein muss oder – noch viel wichtiger – ob das Herz richtig modelliert ist oder ob schwere Herzfehler entstehen, die bei Kindern auch tödlich sind, oder ob der Körper eine Milz einbauen muss, mehrere oder gar keine. Auch die Lungenlapung ist davon abhängig.

Deswegen ist es immer wichtig, sich diese Basismechanismen vor Augen zu führen, wenn sie für die Diagnosefindung zielführend sind. In dem Falle finde ich das sehr anschaulich.

(Folie 12)

Die Funktion der Zilien ist also sehr mannigfaltig. Sie sind wichtig für die Detektion aller sensorischen Reize. Dies spielt für einen Großteil der Augenerkrankungen oder für Taubheit eine große Rolle. Sie kontrollieren zahlreiche Signalwege und sind wichtig für Zellteilungsprozesse. Der Overlap zu den Krebserkrankungen ist sehr groß. Deswegen wird auch die Tumorgenetik stark vom Wissen um Zilienerkrankungen profitieren.

(Folie 13)

Es gibt also ein breites klinisches Spektrum bei diesen Zilienerkrankungen. Praktisch jedes Organ kann betroffen sein, besonders suszeptibel scheinen die Nieren zu sein. Viele dieser Ziliopathien haben eine renale, zystogene Komponente, und die Zystennieren haben auch eine Vorreiterrolle in der Aufklärung dieser Erkrankungsgruppe gespielt.

(Folie 14)

Es gibt unterschiedliche zystische Nierenerkrankungen. Vor allem im Kindesalter sehr wichtig ist die autosomal rezessive Form der polyzystischen Nierenerkrankung, abgekürzt ARPKD. Knapp die Hälfte der Kinder verstirbt um die Geburt herum, weil die Nieren extrem vergrößert sind. Sie sehen, das Bäuchlein ist stark aufgetrieben, weil die Nieren so groß sind

und das Zwerchfell nach oben drücken. Deshalb ersticken die Kinder dann.

Wenn die Kinder überleben, werden sie in der Regel im Kindes- und Jugendalter dialysepflichtig oder bekommen Schwierigkeiten seitens der Leber. Bei dieser Erkrankung gibt es kongenital auch fibrotische Veränderungen und entsprechende Folgeerkrankungen wie Ösophagusvarizenblutungen.

(Folie 15)

Durch die Genetik hat man gelernt, dass diese Erkrankung nicht nur das Kindesalter betrifft, sondern man hat auch relativ mild betroffene Erwachsene mit Mutationen in diesem Gen diagnostiziert. In den letzten Jahren hat man herausgefunden, wie sehr die rezessive Form klinisch mit der dominant erblichen Form der Zystennieren überlappt, was man vorher nicht für möglich gehalten hätte.

(Folie 16)

Bei der ADPKD sprechen wir von der häufigsten lebensbedrohlichen genetischen Erkrankung überhaupt. Die Prävalenzziffer ist für eine typische genetische Erkrankung sehr hoch: Jeder 500ste bis 1.000ste ist betroffen, das heißt, weltweit gibt es 10 bis 15 Millionen Patienten. Es ist in der Regel eine typische Erkrankung des Erwachsenenalters. Wichtig für das Verständnis wichtig ist, dass es eine Systemerkrankung ist, das heißt, es gibt Manifestationen außerhalb der Niere. Leberzysten sind sehr häufig. Knapp jeder zehnte Patient weist vor allem intrakranielle Aneurysmen auf, die rupturieren und dann zu Hirnblutungen führen können.

(Folie 17)

Es gibt hier zwei Gene. Wenn man große Kollektive betrachtet, ist das zweite Gen, PKD2, signifikant milder als PKD1, da die Dialysepflichtigkeit etwa 20 Jahre später eintritt. Zu betonen ist aber die große klinische Variabilität, selbst innerhalb der einzelnen Familien. Im Einklang dazu steht, dass ungefähr 2 Prozent der

ADPKD-Patienten eine schwere, unter Umständen schon pränatale frühmanifeste Verlaufsform aufweisen, die die wichtigste Differentialdiagnose zur rezessiven Form ist.

(Folie 18)

Sie sehen, wie ausgeprägt das sein kann. Diese Familie, die vor ein paar Jahren bei mir zur Beratung war, hat über mehrere Generationen mindestens drei Betroffene, einen sehr milden Verlauf, aber dann zwei Kinder nacheinander an einer perinatalen Verlaufsform verloren.

(Folie 19)

Aufgreifend das, was Herr Held schon gesagt hatte, zeigt dies Folgendes: Die intrafamiliäre phänotypische klinische Variabilität spricht klar gegen eine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation allein basierend auf der Art und Lokalisation der in der Familie vorliegenden Keimbahnmutation in einem dieser beiden Gene.

(Folie 20)

Das heißt: Wenn wir die unterschiedliche Schwere dieser Erkrankung mit der gleichen Mutation erklären möchten, dann bedarf es dafür des Einflusses weiterer modifizierender Faktoren dieser ominösen Modifier, das heißt, des Einflusses weiterer Gene auf das klinische Bild. Dies kann in der Genetik auch als Epistase, im Sinne oligogener Vererbungsmodi verstanden werden.

(Folie 21)

In der Folge möchte ich Ihnen einige Familien mit Zystennieren zeigen, bei denen eben nur die schwerer und sehr schwer betroffenen Familienmitglieder weitere PKD-Mutationen ergänzend zur bekannten familiären Keimbahnmutation aufweisen.

(Folie 22)

Die erste Familie hat uns vor große Schwierigkeiten gestellt. Die betroffene Mutter zeigt eine typische Erwachsenenform, während die beiden Kinder eine typische rezessive Form zeigten.

Wir wussten nicht, was das sein kann. Wir haben aber in der Histologie gesehen, dass der Fetus deutlich schwerere Veränderungen trägt als der erste.

Wir begannen mit der Sequenzierung des rezessiven Gens und konnten zwei klare Mutationen nachweisen, eine wurde vom Vater, eine von der Mutter geerbt. Wir haben es eben gehört und deswegen hatte ich diese Fotos noch einmal gezeigt: Die heterozygote Manifestation bei rezessiven Erkrankungen ist nicht die Regel. Das heißt, es erklärt diese Mutation bei der Mutter, nicht ihre Krankheit. Und genauso erklärt es nicht den schwereren Verlauf beim zweiten Kind.

(Folie 23)

Was haben wir gemacht? Wir haben die weiteren Gene für alle ADPKD angeschaut und haben nur bei der Mutter und dem schwerer betroffenen Fetus diese PKD2-Mutation gefunden, die sehr wahrscheinlich einen Großteil der Klinik erklärt.

(Folie 24)

Diese Modifier brauchen aber nicht in anderen Genen zu sein, sondern es kann auch innerhalb des gleichen Gens – das andere Allel, die andere Genkopie betreffend – sein. In dieser Familie hat der Vater den Erwachsenentyp der ADPKD. Der Sohn ist perinatal fast an respiratorischer Insuffizienz verstorben. Beide tragen die familiäre Stop-Mutation, die Sie außen links dargestellt sehen, aber nur der Junge trägt die innerhalb der Keimbahn neu entstandene Mutation, die hier bioinformatisch entsprechend dargestellt ist und sich recht überzeugend darstellt und die wahrscheinlich die frühmanifeste Form bei ihm erklärt.

(Folie 25)

Diese klinische Variabilität ist bei den zystischen Nierenerkrankungen sehr ausgeprägt. Noch ausgeprägter ist sie aber bei den syndromalen Zielerkrankungen. Sie sehen hier das breite

klinische Spektrum und die fließenden Übergänge zwischen den unterschiedlichen Zilienerkrankungen.

(Folie 26)

Mutationen im gleichen Gen können sehr unterschiedliche Krankheitsbilder auslösen. Wir und andere konnten zeigen, dass zum Beispiel dieses zentrosomale Protein ein frühembryonales, in der Regel letales Krankheitsbild verursacht, das Meckel-Gruber-Syndrom. Die Kinder sterben, weil sie einen Neuralrohrdefekt haben und häufig ein offenes Köpfchen und verschiedene andere Fehlbildungen. Die Arbeitsgruppe von Frans Cremers und anderen konnte zeigen, dass Mutationen des gleichen Gens häufig die Ursache für eine isolierte Blindheit sind, also eine isolierte Augenerkrankung.

(Folie 27)

Wenn wir ehrlich sind, ist es eher die Regel als die Ausnahme, dass wir überzeugende Genotyp-Phänotyp-Korrelationen ziehen können. Vielmehr muss man sich fragen, was noch zugrunde liegen kann. Epigenetische Ursachen spielen sicherlich eine große Rolle. Aber wie Herr Held gesagt hat, das räumlich-zeitliche Expressionsmuster, die Untersuchung des Zielgewebes, ist in der täglichen Routinediagnostik recht schwierig handhabbar.

Eine weitere präferierte Theorie vieler Leute ist die Mutationslast-Theorie. Demnach führen Mutationen in weiteren Genen des Netzwerkes, in dem man sich befindet (in diesem Fall des Ziliennetzwerkes), zu einer Aggravierung des klinischen Bildes.

(Folie 28)

Im Modell Zielerkrankung hat man dies erstmals gezeigt an dem Krankheitsbild Bardet-Biedl-Syndrom, das nach den Erstbeschreibern benannt wurde. Die Kinder sind in der Regel entwicklungsretardiert, geistig behindert, dickleibig und weisen häufig eine Vielfingerigkeit auf. Leider erblinden fast 100 Prozent im Schul-

alter. Häufig sind Zystennieren, Leberfibrose, endokrinologische Auffälligkeiten wie frühmanifeste Diabetes mellitus – das klinische Bild ist sehr bunt.

(Folie 29)

Die wenigsten Patienten zeigen aber das Vollbild. Wir haben also das Dilemma, dass eine eindeutige klinisch-genetische Diagnose häufig sehr schwierig ist. Es ist eher die Regel als die Ausnahme, dass viele, häufig Dutzende verschiedener Gene bei dem einzelnen Patienten in Betracht gezogen werden müssen. Die klinische und genetische Heterogenität ist somit sehr ausgeprägt.

(Folie 30)

Selbst wenn Sie ein Vollbild haben, wie eben bei dem Jungen mit dem Bardet-Biedl-Syndrom, gibt es immer noch das Dilemma, dass es eine Vielzahl von Genen gibt. Beim Bardet-Biedl-Syndrom haben Sie zum Beispiel im Moment 16 bekannte Gene und müssen entscheiden, welches dieser 16 Gene das ursächliche ist.

(Folie 31)

Diese Gen-für-Gen-Sequenzierung hintereinander ist sehr kostspielig und zeigt deutlich, dass die konventionellen Sequenzierungstechniken dies in Anbetracht der zunehmend ausgeprägten Heterogenie nicht leisten können.

(Folie 32)

Deswegen ist es ein Benefit für diese gezielten Untersuchungen, dass die neuen Sequenzierungstechniken entwickelt worden sind.

(Folie 33)

Ich möchte nicht ins Detail gehen, aber an dieser Stelle noch einmal deutlich herausstellen: Die neuen Sequenzierungstechniken kann man im Unterschied zu den herkömmlichen nicht mal eben etablieren. Die Infrastruktur ist essenziell. Man braucht ein gutes Team, und ohne Bioinformatik ist man aufgeschlossen, da geht man verloren. Deswegen muss man das etablieren,

und das kostet Geld. Wir haben es bei uns über ein Jahr etabliert. NGS, diese neuen Sequenzierungstechniken, ist nichts, was man eben mal parallel machen kann.

(Folie 34)

Die neuen Sequenzierungstechniken waren letztlich der entscheidende Grund für mich, zu Bioscientia zu wechseln, damit wir diese in die Diagnostik bringen.

(Folie 35)

Wir haben es in den letzten zwei Jahren so gemacht, dass wir verschiedene Panels entwickelt haben, wie von Herrn Timmermann angesprochen, eben eine Anreicherung bestimmter Zielgene, was letztlich nichts anderes bedeutet als das, was wir bislang gemacht haben, nur eben parallel. Die uns interessierenden Gene werden also nicht mehr sequenziell hintereinander sequenziert.

Ich möchte Ihnen einige Daten dieses Zilien-Panels vorstellen, wie wir es darstellen. Es besteht aus über 100 Genen; dies macht aber Sinn, weil es immer noch zielgerichtet ist. Ich habe also eine klinische Fragestellung, ein krankes Kind, und möchte wissen, was dem zugrunde liegt. Deswegen stellt sich hier keine grundsätzlich andere Frage. Es macht Sinn, dieses Panel zu nehmen, weil wir dieses breite klinische Spektrum mit Überlappungen und fließenden Übergängen zwischen den einzelnen Entitäten haben.

Der erste Patient ist dieser kleine Junge mit dem Verdacht auf Bardet-Biedl-Syndrom. Was haben wir gemacht? Wir haben uns die 16 bekannten Gene initial angeschaut, aber keine überzeugende Mutation finden können. Ich möchte nicht auf Details eingehen, dies hier ist nicht überzeugend, zumal sie nur im mischerbigen Zustand vorliegt. Das konnte es nicht sein. Deswegen haben wir weiter geschaut und dann zwei sehr überzeugende Mutationen in diesem Gen detektieren können.

Interessanterweise haben wir, ohne es im Moment beweisen zu können, eine weitere Mutation in einem kürzlich für ein Vielfingerigkeits-, ein Polydaktylie-Syndrom beschriebenes Gen gefunden, und der Junge *hat* eine Vielfingerigkeit. Man kann postulieren, dass diese heterozygote, immerhin Nonsense-Mutation zumindest einen Einfluss hat, weil Mutationsträger dieses Gens normalerweise keine Vielfingerigkeit zeigen. Wir versuchen das in entsprechenden Modellen zu validieren. Dazu kann ich Ihnen noch keine genaueren Auskünfte geben.

Dies ist ein Fetus mit Verdacht auf Jeune-Syndrom, ein Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrom. Es wird auch asphyxierende Thoraxdystrophie genannt, weil der Thorax, der Brustkorb so eng ist und die Kinder häufig respiratorische Probleme bekommen, wie dieses Mädchen, das leider schon verstorben ist.

Das Beispiel zeigt eindrucksvoll, dass diese Panels effizient und sinnvoll eingesetzt werden können, wenn das zu untersuchende Gen sehr groß ist. Dann lohnt sich das Ganze oft. Wir haben hier zwei überzeugende Mutationen finden können.

Bei den Zystennieren und anderen Zilienerkrankungen gibt es schon relativ weit fortgeschrittene Therapieansätze, die hoffentlich bald erfolgreich sein werden, sodass Licht am Ende des Tunnels zu sehen ist.

(Folie 37)

Zusammenfassen kann man sagen: Das Phänomen, dass wir ein breites klinisches Spektrum mit Überlappungen und fließenden Übergängen haben, ist nicht auf Zystennieren und Zilienerkrankungen begrenzt, sondern wir haben es sehr häufig in der Genetik.

Ein Erklärungsansatz mag sein, dass zusätzliche Mutationen zur Schwere des klinischen Bildes beitragen. NGS wird für diese Fragestellung eine deutlich verbesserte Analyse ermöglichen. Ich denke aber, dass die gezielte parallele Un-

tersuchung einer Vielzahl von Krankheitsgenen mittels dieser Panels zum jetzigen Zeitpunkt zu präferieren ist. Das bietet in meinen Augen einen großen Benefit und wird auch zu einer Kostenreduktion im Gesundheitswesen beitragen, auch deshalb, weil für andere Untersuchungstechniken auch anderer Fachdisziplinen stationäre Aufenthalte weniger werden. Da werden wir Kosten einsparen können, weil wir früher etwas wissen und die Patienten nicht die diagnostische Odyssee durchlaufen müssen.

Daher ein klares Ja meinerseits zu den neuen Sequenziertechnologien, aber gezielt und Schritt für Schritt. In Bezug auf diagnostische Belange denke ich, zum jetzigen Zeitpunkt ist da noch nichts, worin Exome Sequencing und die genomweite Sequenzierung Einzug halten soll. Nicht immer ist das technische Machbare auch das Beste für den einzelnen Patienten.

(Folie 38)

Damit möchte ich schließen und mich für Ihre Aufmerksamkeit bedanken.

(Applaus)

### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Vielen Dank für diese eindrucksvolle Darstellung, bei der man am Fallbeispiel sehen kann, wie komplex der Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp sein kann und was man in dem Zusammenhang wissen muss.

Wir werden jetzt in einem weiteren Fallbeispiel eine andere Perspektive präsentiert bekommen, eben den Bereich, welche neuen Methoden gibt es, um embryonales fötales Material zu erfassen. Frau Dr. Wera Hofmann von der Life Codex AG wird uns den nicht-invasiven Pränataltest vorstellen.

## **Dr. Wera Hofmann - LifeCodexx AG (Konstanz)**

(Folie 1)

Sehr geehrte Mitglieder des Deutschen Ethikrates, ich möchte mich ganz herzlich bei Ihnen für die Einladung zu dieser öffentlichen Anhörung bedanken. Ich freue mich, Ihnen die nicht-invasive molekulargenetische Pränataldiagnostik vorstellen zu dürfen.

(Folie 2)

Im Titel meines Vortrags habe ich die beiden Wörter „nicht-invasiv“ farblich hervorgehoben, weil ich hier einleitend beginnen möchte. Man unterteilt die Pränataldiagnostik in zwei Gruppen: in die nicht-invasive und in die invasive Pränataldiagnostik.

Bei der nicht-invasiven Pränataldiagnostik werden Untersuchungsmethoden angewendet, die das ungeborene Kind nicht schädigen. In Bezug auf die schwangere Frau ist der Begriff „nicht-invasiv“ nicht ganz konsequent, da man im Rahmen der nicht-invasiven Pränataldiagnostik auch Blutproben von der Schwangeren nimmt, so dass der Körper doch minimal verletzt wird.

Im Gegensatz dazu stehen die invasiven Pränataldiagnostiken. Bei diesen kann man Komplikationen sowohl für die schwangere Frau als auch für das ungeborene Kind nicht ausschließen. Die Fehlgeburtenrate bei den invasiven pränataldiagnostischen Untersuchungen wird mit 0,2 bis 1 Prozent angegeben.

Schwerpunkt meines Vortrages ist die nicht-invasive Pränataldiagnostik. Diese besteht zum einen aus sonografischen Untersuchungen, das ist der Ultraschall. Hier gibt es eine besondere Untersuchung im Rahmen des ersten Trimeons, die Nackenfaltenmessung. Anhand dieser Messung ist man in der Lage, für bestimmte Chromosomenstörungen wie die Trisomie 21 ein gewisses Risiko für eine schwangere Frau vorherzusagen.

Außerdem gibt es biochemische Untersuchungen, bei denen man die Blutserumwerte bei der schwangeren Frau untersucht. Diese können zusammen mit der erwähnten Nackenfaltenmessung für Risikokalkulationen genutzt werden, um einer schwangeren Frau zu vermitteln, wie hoch das Risiko ist, dass ihr Kind eine Chromosomenstörung aufweist. Der Fokus dieser Untersuchungen liegt bei der Risikobestimmung auf Trisomie 21.

Neu hinzugekommen ist nun die molekulargenetische nicht-invasive Pränataldiagnostik, die die bisherigen Risikokalkulationsprogramme wesentlich ergänzen wird. Auch hier ist eine Blutabnahme bei der schwangeren Frau erforderlich.

(Folie 3)

Die Grundlage für die nicht-invasive molekulargenetische Pränataldiagnostik wurde bereits vor mehr als 100 Jahren gelegt. Der deutsche Pathologe Schmorl hat bei der Obduktion schwangerer Frauen, die an einer Eklampsie verstarben, fetale Zellen in der Lunge der schwangeren Frauen festgestellt.

Knapp 70 Jahre später war man erstmals in der Lage, auch im mütterlichen Blut fetale Zellen nachzuweisen. Ab etwa den Neunzigerjahren wurden zahlreiche Anstrengungen unternommen, die fetalen Zellen, die man im mütterlichen Blut gefunden hat, in irgendeiner Form anzureichern und für eine humangenetische, zytogenetische Diagnostik zugänglich zu machen.

1994 gelang es erstmals, an den Embryoblasten, die kernhaltig sind und Vorläuferzellen der Erythrozyten, eine Trisomie 21 fetal nachzuweisen.

Letztendlich gibt es jedoch noch keinen Assay, basierend auf der Verwendung dieser fetalen Zellen. Das liegt darin begründet, dass zum einen diese Zellen in sehr geringen Mengen im Serum zu finden sind. Zum anderen sind die

Zellsortierungsmöglichkeiten basierend auf Antikörpern nicht genau genug.

Außerdem hat man festgestellt, dass die fetalen Zellen noch mehrere Jahre und Jahrzehnte im mütterlichen Blut auffindbar sind. Daher kann man bei Folgeschwangerschaften nicht ausschließen, dass man, wenn man fetale Zellen untersucht, nicht möglicherweise die fetalen Zellen aus einer vorherigen Schwangerschaft mit detektiert.

(Folie 4)

Das war recht ernüchternd. 1997 jedoch gelang es jedoch erstmals einer Arbeitsgruppe um Professor Dennis Lo zu zeigen, dass man neben fetalen Zellen im mütterlichen Blut auch zellfreie fetale DNA detektieren kann. Diesen Nachweis kann man bereits aber der vierten Schwangerschaftswoche erbringen. Der Anteil dieser zellfreien fetalen DNA im Plasma, immer im Gemisch mit der mütterlichen DNA gesehen, liegt bei etwa 2 bis 40 Prozent. Das ist erstaunlich hoch, und er steigt noch im Verlauf der Schwangerschaft.

Eine weitere Besonderheit ist, dass die zellfreie fetale DNA bedingt dadurch, dass es relativ kurze Fragmente sind, die noch geschützt sind durch Proteine, während des Abbaus einer Zelle, durch Apoptoseprozesse, lediglich eine kurze Halbwertszeit von etwa 16 Minuten hat. Wenn also eine Frau das Kind zur Welt bringt, kann man binnen weniger Stunden die zellfreie fetale DNA des Kindes nicht mehr nachweisen.

(Folie 5)

Welche klinischen Anwendungsmöglichkeiten basierend auf dieser zellfreien fetalen DNA gibt es?

Wir können genetische Krankheiten damit nicht-invasiv diagnostizieren. Beispiele dafür wurden bereits für autosomale Einzelgenerkrankungen gezeigt. Es gibt nur wenige Publikationen mit nur mit geringen Fallzahlen.

Wichtig zu wissen ist Folgendes: Bislang konnte nur der Nachweis der väterlich vererbten Mutation gezeigt werden, denn nur das väterlich vererbte Allel, das eine Mutation trägt, ist unterscheidbar (dies wurde zum Beispiel bei Chorea Huntington gezeigt), wenn man die zellfreie DNA untersucht, da man hier nicht zwischen mütterlich und fetal trennt, sondern das gesamte Gemisch in einem untersucht.

Die zellfreie fetale DNA kann man auch nutzen, um das Geschlecht eines Ungeborenen zu bestimmen. Das ist medizinisch natürlich nur sinnvoll, wenn man weiß, dass in der Familie eine geschlechtsgebundene Erkrankung vorliegt, beispielsweise dass die Mutter Konduktorin ist für eine X-chromosomal gebundene Erkrankung. In diesem Fall könnte man über die Geschlechtsbestimmung herausfinden, ob das Ungeborene ein Junge oder ein Mädchen ist; im Falle des Mädchens wäre die Familie oder das junge Paar entlastet; im Falle des Jungen würde man eine invasive Diagnostik empfehlen.

Die dritte Gruppe der genetischen Erkrankungen, die auch im Folgenden noch mein Schwerpunkt sein wird, ist der Nachweis nicht-invasiv, von numerischen Chromosomenstörungen.

(Folie 6)

Man wird möglicherweise auch Schwangerschaftskomplikationen genauer vorhersagen können. Ein gutes Beispiel, das es bereits in anderen europäischen Ländern gibt, ist die Diagnostik der Blutgruppenunverträglichkeit. Bei Frauen, die für diesen Rhesusfaktor negativ sind, kann man nachweisen, inwiefern das ungeborene Kind ebenfalls Rhesusfaktor-negativ ist. Falls die Frau nicht bereits Antikörper durch eine vorherige Schwangerschaft gebildet hätte oder eine entsprechende Prophylaxe erhielt, wäre die schwangere Frau entlastet und müsste nicht eine Anti-RhD-Globulinprophylaxe erhalten. Hierfür gibt es bereits kommerzielle Kits.

Zwei weitere Bereiche seien hier nur kurz angerissen. Man kann auch zellfreie fetale Nukleinsäuren-DNA oder auch RNA als Biomarker nutzen. Das ist noch ein Forschungsfeld und es wäre ein Ziel, herauszubekommen, inwiefern man diese DNA- und RNA-Fragmente nutzen kann, um auch präsymptomatisch Schwangerschaftskomplikationen zu detektieren.

(Folie 7)

Kommen wir nun zum wesentlichen Punkt meines Vortrags, dem nicht-invasiven Nachweis fetaler numerischer Chromosomenstörungen, der sogenannten Aneuploidien. Zahlreiche methodische Ansätze wurden bereits probiert. Durchgesetzt hat sich letztendlich die Next-Generation-Sequencing-Technologie. Ich habe hier dargestellt, wie sich eine solche Analyse gestaltet:

(1) Man nimmt einer schwangeren Frau etwa 10 Milliliter Blut ab. (2) Man gewinnt aus diesem Blut Plasma. (3) Aus diesem Plasma isoliert man die zellfreie DNA. Wie schon erwähnt, wird nicht zwischen mütterlicher zellfreier DNA und fetaler getrennt, sondern man analysiert das gesamte Gemisch.

Um diese zellfreie fetale DNA dann sequenzieren zu können, muss man einen Zwischenschritt einbauen: (4) die Erstellung einer genomischen Bibliothek. (5) Dies führt dazu, dass man eine Sequenzieranalyse durchführen kann. (6) Für den nicht-invasiven Nachweis der Chromosomenstörung hat sich insbesondere die Sequenzier-technologie der Firma Illumina durchgesetzt, die Herr Timmermann Ihnen heute Vormittag vorgestellt hatte. Eine solche Sequencing-Analyse dauert im Schnitt etwa drei Tage. (7) Dem folgt eine bioinformatische Datenanalyse, die noch einmal fast ebenso viel Zeit in Anspruch nimmt. Was hier passiert, möchte ich Ihnen ebenfalls kurz schildern.

Wir generieren bei einer Sequenzierung einer Probe etwas mehr als 10 Millionen Reads. Diese Reads müssen jedem einzelnen Chromosom

zugeordnet werden. Hier ist noch ein Filterprozess von uns dazwischengelegt, der dafür sorgt, dass man nur Sequenzier-Reads – kurze Abschnitte, die exakt 32 Basenpaare lang sind – jedem einzelnen Chromosom zuordnen kann. Es muss ausgeschlossen sein, dass sich diese Sequenzier-Reads neben dem Chromosom 21 auch noch an einem anderen Chromosom finden lassen.

Des Weiteren wird ausgeschlossen, dass diese Sequenzier-Reads sogenannte SNPs aufweisen. Das heißt, ein Read muss zu 100 Prozent gemappt, also die Position auf einem Chromosom bestimmt werden können. In der Konsequenz ist man in der Lage, für jedes einzelne Chromosom die Sequenzier-Reads zu zählen. Wir quantifizieren nur. Wenn man anfangs mit 10 Millionen Reads arbeitet, erhält man am Ende beispielsweise 70.000 Reads für das Chromosom 21 und ermittelt nun den prozentualen Anteil dieser Reads am Gesamtgenom; dieser liegt bei etwa 1,25 Prozent.

Wenn also eine fetale Trisomie 21 vorliegt, ist der prozentuale Anteil schon um das 1,05-Fache erhöht, also bei 1,32 im Schnitt. Das ist nicht viel, aber aussagekräftig genug.

(8) Um diesen Wert noch valider zu machen, wird hier noch eine z-score-Berechnung angesetzt, indem man noch ein Referenzkollektiv hinzuzieht, um diesen Wert zu normalisieren. Man legt also einen z-score fest – in dem Falle für die Trisomie 21 einen z-score von 3 –, und wenn dieser z-score überschritten ist, ist das ein Hinweis darauf, dass eine fetale Trisomie 21 vorliegt.

(Folie 8)

Im Folgenden habe ich die wichtigen Publikationen zusammengefasst, die bereits mit der Next-Generation-Sequencing-Technologie nicht-invasiv die fetale Trisomie 21 nachgewiesen haben.

Begonnen haben 2008 zwei unabhängig arbeitende Arbeitsgruppen. Bei der Arbeitsgruppe um

Christina Fan, Stephen Quake et al. wurden 18 schwangere Frauen untersucht, von denen 9 eine fetale Trisomie 21 aufwiesen. Hier bitte ich zu entschuldigen, diese Zahl müsste eigentlich 28 statt 18 sein, denn man hatte in diesen untersuchten Kollektiv 50 Prozent mit fetaler Trisomie 21. Sie sehen also allein im ersten Block dieser Proof-of-Concept-Studien, dass man ohne Ausnahme die fetale Trisomie 21 eindeutig unterscheiden konnte von den ungeborenen Kindern ohne Trisomie 21.

Resultierend aus diesen erfolgreichen Proof-of-Concept-Studien begann man größere klinische Studien, wie unten hier dargestellt. Die sicherlich aussagekräftigste Studie ist die Palomaki-Studie, hinter der die Firma Sequenom stand. Hier hat man fast 1.700 Probandinnen analysiert, und in diesem untersuchten Studienkollektiv wiesen 212 Proben eine fetale Trisomie 21 auf. Zwei davon wurden nicht detektiert, das heißt, die Falsch-negativ-Rate liegt in dieser Studie bei 0,8 Prozent. Das ist sicherlich eine aussagekräftige Zahl.

Die Falsch-positiv-Rate ist weitaus geringer. Von den knapp über 1.400 gesunden oder besser gesagt: von den Proben der Ungeborenen, die keine Trisomie 21 aufwiesen, hat man nur eine falsch positiv befundet.

Damit lässt sich zusammenfassen: Next Generation Sequencing ist eine sehr präzise und robuste Methode. Die Studien haben, auch wenn sie sich etwas unterscheiden, seitens der Bioinformatik gezeigt, dass es reproduzierbare Daten gibt.

(Folie 9)

Neben der Trisomie 21 gibt es noch zwei weitere mit dem Leben vereinbare numerische Chromosomenstörungen: die Trisomie 18 für das Edwards-Syndrom und die Trisomie 13 für das Patau-Syndrom. Auch hier hat man ähnliche Anstrengungen unternommen, um diese Trisomien nicht-invasiv detektieren zu können.

Sie sehen hier die Studien, die die Trisomie 18 untersucht haben. Man findet ähnlich hohe Sensitivitäts- und Spezifitätswerte. In der neuen Palomaki-Studie sind die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte etwas geringer, aber das ist der Situation geschuldet, dass die Fallzahl geringer war.

(Folie 10)

Eine andere Forschungsgruppe, hinter der die Firma Verinata Health steht, hat parallel dazu noch die Monosomie X nachgewiesen, die für das Turner-Syndrom steht.

(Folie 11)

Ich hatte Ihnen eingangs schon zum Teil gesagt, wer hinter einigen Studien steht. Hinter den meisten publizierten Studien stehen diagnostische Unternehmen. Insbesondere die Firma Sequenom war in den letzten Jahren sehr aktiv. Sequenom hat im Oktober 2011 erstmals einen nicht-invasiven Test angeboten, der die fetale Trisomie 21 detektieren soll. Er wird für Schwangere mit einem Risiko auf die Chromosomenstörung 21 angeboten und ist ab der zehnten Schwangerschaftswoche möglich. Er kostet 1.900 US-Dollar, und laut unseren Informationen hat Sequenom bislang etwas mehr als 3.500 Tests durchgeführt.

Für dieses Jahr haben sich weitere Anbieter angekündigt, zum Beispiel die Firma Verinata Health und Aria Diagnostics, beide in den USA ansässig. In Europa möchte erstmals die Firma LifeCodexx, deren Vertreterin ich heute bin, einen ähnlich gelagerten Test wie die Firma Sequenom anbieten, und zwar für schwangere Frauen in Deutschland, der Schweiz und Österreich.

(Folie 12)

Die International Society of Prenatal Diagnosis (ISPD) hat auf den Marktlaunch der Firma Sequenom im Oktober 2011 schnell reagiert. Sie hat knapp eine Woche später, am 24. Oktober, Empfehlungen herausgegeben, um der Öff-

fentlichkeit zu zeigen, wie sie sich dazu positioniert und wie sie diesen Test, den MaterniT21-Test, einschätzt. Das möchte ich kurz zusammenfassen.

Die ISPD bezeichnet diesen Test als sinnvoll für Einlingsschwangerschaften für Frauen mit einem Risiko für Trisomie 21. Sie hält es ebenso für erforderlich, dass der Test in eine genetische Beratung eingebettet werden sollte. Ich habe hier farblich unterlegt, dass das in Deutschland bereits durch das Gendiagnostikgesetz klar und gut geregelt ist.

Die ISPD schätzt diesen Test dennoch nicht als einen vollständig diagnostischen Test ein, sondern bezeichnet ihn eher als fortgeschrittenen Screening-Test. Das ist aus unserer Sicht auch sinnvoll, weil man beispielsweise – und das war auch eine Frage, die Sie uns vorab gestellt haben – im Rahmen dieser Analyse keine Strukturaussagen treffen kann. Wir können mithilfe des Nextgen-Sequencing lediglich sagen, dass eine fetale Trisomie 21 vorliegt. Wir können aber nicht sagen, dass es sich hierbei um eine freie Trisomie 21 oder um eine Translokations-Trisomie 21 handelt. Deshalb ist es erforderlich, dass ein positives Testergebnis durch eine invasive Diagnostik bestätigt wird.

Letztendlich stuft die ISPD diesen Test so ein, dass er derzeit nicht geeignet ist als Next-Generation-Sequencing-basierte Screening-Methode. Das ist auch sinnvoll, weil bislang die Studien, die ich Ihnen gezeigt habe, nur an einem Hochrisikokollektiv durchgeführt wurden. Um eine Untersuchung als Screening einzusetzen, würde man sie breiter anwenden. Hier sind sicherlich weitere Studien notwendig, beispielsweise auch an einem Kollektiv mit geringerem Risiko, um valide Aussagen treffen zu können.

(Folie 13)

Mit den nächsten zwei Folien möchte ich kurz auf den LifeCodexx PraenaTest eingehen, den die Firma LifeCodexx den schwangeren Frauen

in Deutschland möglicherweise im nächsten Quartal dieses Jahres anbieten möchte.

LifeCodexx und das Mutterunternehmen GATC Biotech haben im Jahr 2009 begonnen, sich mit der Thematik der nicht-invasiven molekulargenetischen Pränataldiagnostik zu beschäftigen, basierend auf den erwähnten Publikationen aus dem Jahre 2008. Ziel war eine eigene Anwendungsentwicklung für den Nachweis der fetalen Trisomie 21. Die GATC Biotech wurde sowohl vom Bundesministerium für Forschung und Bildung als auch vom Bundesministerium für Wirtschaft für diese Anwendungsentwicklung gefördert. Es gab Kooperationen zwischen pränataldiagnostischen Zentren in Deutschland und der Firma LifeCodexx und GATC. Wir konnten erfolgreiche Pilotstudien publizieren, und auf diesen Pilotstudien aufbauend konnten wir die pränataldiagnostischen Zentren gewinnen, ebenfalls Studien durchzuführen, die jetzt in Form einer großen Diagnostikstudie ausgewertet werden.

Ein weiteres Ziel ist es, neben der Auswertung der Diagnostikstudie mit mehr als 500 Proben eine CE-Zertifizierung für die bioinformatische Software, die hinter diesem Test steht, zu bekommen. Beides wären essenzielle Voraussetzungen für den Life-Codexx PraenaTest.

(Folie 14)

Wo sehen wir die Anwendung dieses Testes?

Ähnlich wie es die ISPD formuliert hat, handelt es sich um einen diagnostischen Test für Schwangere mit einem erhöhten Risiko für die Trisomie 21, aber nicht um einen Stand-alone-Test. Das heißt, er sollte in Ergänzung zu bisherigen nicht-invasiven Risikoabschätzungen wie beispielsweise dem Ersttrimester-Screening erfolgen. Letztendlich wird er für schwangere Frauen eine Entscheidungshilfe für oder gegen eine invasive Pränataldiagnostik sein. Denn bei einem unauffälligen Testergebnis kann die Schwangere entlastet werden. Da es auch ein

Falsch-Negativ in der großen Palomaki-Studie gab, empfiehlt sich gegebenenfalls ein weiterer Ultraschall im Rahmen der Schwangerenbetreuung durch die Pränatalmediziner.

Bei einem auffälligen Testergebnis dagegen wird eine invasive Pränataldiagnostik empfohlen.

Das wichtigste Ziel des Testes ist aber, die invasiven Eingriffe reduzieren zu können. In Bezug auf Veröffentlichungen von Dennis Lo ist schon einmal eine Zahl gefallen: Von den Frauen, die mit einem hohen Risiko basierend auf einem Ersttrimester-Screening in die invasive Diagnostik gehen, kann man etwa 98 Prozent mit diesem Test entlasten, das heißt, sie können sich eine invasive Diagnostik ersparen. Denn er birgt, wie eingangs erwähnt, kein Fehlgeburtsrisiko, und damit kann methodisch bedingt auch die Zahl der Fälle von Komplikationen durch den invasiven pränataldiagnostischen Eingriff reduziert werden.

(Folie 15)

Wie werden sich die weiteren Anwendungen der Nextgen-Sequencing bezogen auf den fetalen Nachweis von numerischen Chromosomenstörungen gestalten? In den nächsten Jahren sind sicherlich weitere große klinische Studien zu erwarten, die die Testvalidität auch, für Low-Risk-Schwangerschaften zeigen werden. Es wird interessant sein zu schauen, wie man den Test auch in Bezug auf Zwillingschwangerschaften oder für das Kollektiv der IVF-Schwangerschaften nutzen kann.

Sicherlich wird es große klinische Studien geben, die die Aussagekraft von Nextgen-Sequencing in Kombination mit anderen Screeningtests untersuchen, beispielsweise in Kombination mit dem Ersttrimester-Screening. Sicherlich wird daran gearbeitet werden, neue alternative Nextgen-Sequencing-Strategien zu entwickeln, die nicht nur eine schnellere, sondern auch eine kostengünstige Analyse erlauben.

Hinter allem steht das Ziel, invasive pränataldiagnostische Methoden bezogen auf den Nachweis der fetalen Trisomie 21 oder auch 13 und 18 zu reduzieren.

(Folie 16)

Dass Next Generation Sequencing eine Technologie der Wahl wird, haben wir heute Vormittag schon gehört. Wir sehen das auch für den Bereich der nicht-invasiven molekulargenetischen Pränataldiagnostik, denn das klinische Anwendungsspektrum kann sich durchaus erweitern und muss nicht primär bei der numerischen Chromosomenstörung bleiben.

Zwei Beispiele seien hier abschließend genannt: Der Arbeitsgruppe um Dennis Lo ist es 2010 erstmals gelungen, das fetale Genom, unter Zuhilfenahme dieser zellfreien kurzen DNA-Fragmente fast vollständig abzubilden. Er hatte ein sehr ambitioniertes Projekt gestartet, was natürlich medizinisch derzeit auch aus Kostengründen nicht sinnvoll ist, aber letztendlich war er anhand der Sequenzierung dieses Fetalgenoms in der Lage, den Mutationsstatus eines ungeborenen Kindes für die Beta-Thalassämie zu bestimmen.

Ein weiteres Anwendungsgebiet kann sein, dass man zukünftig auch nicht-invasiv größere chromosomale Imbalancen detektieren kann. Das liegt wieder an der Art der Sequenzierung, der Sequenziertiefe. Man wird sich sicherlich nicht nur darauf beschränken, an Euploidien zu detektieren, wo also ganze Chromosomen fehlen oder hinzukommen, sondern man wird weiter in die Strukturen hineingehen und die Deletion oder Insertion bestimmen.

(Folie 17)

Herzlichen Dank.

(Applaus)

**Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Vielen Dank für die Informationen über diese wichtige Entwicklung. Ich begrüße jetzt zum

letzten Vortrag Frau Dr. Anja Victor. Sie ist Biometrikerin und wird etwas dazu sagen, wie aus epidemiologischer Sicht das Vorliegen von genetischen Veränderungen zu beurteilen ist.

### **Dr. Anja Victor - Merck KGaA (Darmstadt)**

(Folie 1)

Guten Tag, auch ich freue mich über die Einladung und hoffe, dass ich Ihnen mein Fachgebiet, die Statistik, etwas näherbringen und helfen kann, zu verstehen, wie man Daten interpretieren kann.

Ich stehe hier als Privatperson und muss darauf hinweisen, dass der Vortrag meine Meinung widerspiegelt und nicht die meines Arbeitgebers, der Merck KGaA.

Ich möchte Ihnen heute Hilfen zum Verständnis statistischer Ergebnisse und Hinweise auf Validitätsmerkmale geben. Dafür wähle ich zwei Anwendungsbeispiele, die etwas einfacher sind als die Sequenzierung des gesamten Genoms, aber dieselben Probleme aufweisen: genetische Assoziationsstudien und Genexpressionsanalysen zur Prognose von Therapieansprechen oder zur Prognose, wie lange eine Patientin bei Krebserkrankungen überleben wird oder ob sie Metastasen entwickeln wird.

Es geht in den Beispielen um komplexe Krankheiten und um das Zusammenspiel von genetischen Informationen und der Vorhersage, wie hoch das Risiko für einen Patienten ist, eine Erkrankung zu bekommen oder wie man damit umgehen kann, also darum, was ich aus den vielen Daten machen kann.

(Folie 3)

Da ich davon ausgehe, dass Statistik nicht zum allgemeinen Tagesgeschäft der Zuhörerschaft gehört, muss ich Ihnen kurz die Grundlagen der Statistik darstellen.

Was ist Statistik? Was ist am Beispiel der genetischen Assoziationsstudien ein statistischer Test? Einen p-Wert haben wir heute schon ge-

sehen; ich möchte Ihnen noch einmal erläutern, was er eigentlich aussagt.

Ich möchte das Problem des multiplen Testens ansprechen, das Problem der multivariablen Prognosemodelle, also wie ich aus diesen vielen Informationen eine Prognose für den Patienten mache, und dann werde ich Ihnen kurz vorstellen, was man eigentlich bei den statistischen Ergebnissen sieht, wie die aussehen und wie man sie interpretieren könnte. Mit einer Zusammenfassung möchte ich schließen.

(Folie 4)

Kommen wir zu den Grundlagen.

(Folie 5)

Was macht die Statistik? Wenn Sie sich vorstellen, Sie haben viele Patienten, die an einer Erkrankung leiden, alle Patienten auf der Welt, dann können Sie natürlich niemals alle Patienten auf einmal untersuchen. Sie können nur eine Stichprobe untersuchen.

Es gibt zum einen die deskriptive Statistik. Sie beschreibt, was Sie in Ihrer Stichprobe in Ihrer Studie sehen. Zum anderen gibt es die konfirmatorische Statistik; hier geht es darum, ob Sie einen Rückschluss auf die Grundgesamtheit treffen können, nämlich auf alle Patienten, die an dieser Krankheit leiden. Das kann auch ein fehlerhafter Rückschluss sein. Die Statistik soll Ihnen helfen, diesen Rückschluss mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit zu belegen.

(Folie 6)

Mit der Auswahl der Stichprobe einer Studie steht und fällt viel in dieser Studie. Dabei stellt sich die Frage: War es eine Zufallsstichprobe? Oder war es eine retrospektive Stichprobe (also keine prospektive Studie, sondern wir schauen zurück auf Patientendaten oder Patientenwerte, die wir schon haben)? Prospektiv ist in der Regel besser als retrospektiv, weil es bei retrospektiv so viele Einflüsse gibt, die man nicht mehr kontrollieren kann, die ein Studienergebnis beeinflussen können.

Ist das Patientenkollektiv oder die Stichprobe repräsentativ und wenn ja, für was ist sie repräsentativ? Wenn man in der Genetik andere Kollektive betrachtet, gibt es dort andere genetische Eigenschaften. Heute fiel schon oft das Wort Epigenetik. Nicht nur andere genetische Eigenschaften, sondern auch die Lebensweise, wo man lebt und wie man lebt, spielt sicherlich mit den Genen zusammen.

(Folie 7)

Die Statistik möchte ich jetzt am Beispiel der genetischen Assoziationsstudien anwenden. In der Regel verwenden wir eine Fall-Kontrollstudie. Wir haben Fälle mit einer bestimmten Erkrankung, zum Beispiel Brustkrebs oder Atherosklerose, und wir vergleichen diese mit Patienten oder Kontrollen, Personen, die diese Erkrankung nicht haben. Oder wir schauen uns Patienten an, die auf eine gewisse Therapie ansprechen, und vergleichen sie mit Patienten, die nicht auf eine Therapie ansprechen, und schauen, was da vielleicht genetisch unterschiedlich ist.

Wir untersuchen die Allelverteilung an vielen SNPs. Beim gesamten Genom gibt es unglaublich viele; wenn Sie das Genom in gewissen Abschnitten, Abständen abdecken, haben Sie immer noch mehrere 1.000, und das birgt genug statistische Probleme.

(Folie 8)

Nehmen wir uns einen SNP heraus und schauen uns einmal diese statistische Analyse an; Herr Held hat etwas Ähnliches gezeigt. Sie haben jetzt 50 Patienten, das sind Ihre Fälle, und 50 Kontrollen. Dann untersuchen Sie, wie viele homozygot AA an diesem SNP oder heterozygot AT oder TT-homozygot sind. Sie schauen sich die Verteilung an, wie viele Zellen das haben, und die prozentuale Verteilung. Hier fällt Ihnen schon im Vergleich zwischen Fällen und Kontrollen auf: Bei den Kontrollen gibt es weniger dieses A-Allel, also weniger homozygote und auch heterozygote.

Dieser Teil ist die sogenannte deskriptive Statistik: Sie beschreiben, was Sie in der Stichprobe sehen.

Dann stellt sich die Frage: Ist dies ein zufälliges Ergebnis, auch wenn es in der Grundgesamtheit nicht unterschiedlich verteilt wäre? Zur Absicherung dieser Frage dient der p-Wert. Das ist der Bereich der konfirmatorischen, schließenden Statistik. Da geht es um die Frage, ob ich diese Aussage auf eine Grundgesamtheit von meiner Studie übertragen kann.

(Folie 9)

Wie entsteht dieser p-Wert? Er entsteht im statistischen Testen.

(Folie 10)

Ein Beispiel: Sie würfeln zehnmal und erhalten zehnmal die Sechs und fragen sich: Ist dieser Würfel noch fair? Kann das rein zufällig sein?

Wäre der Würfel fair, dann käme dieses Ergebnis sehr, sehr selten vor. Die Möglichkeit, bei einem Wurf eine Sechs zu werfen, liegt bei einem Sechstel. Ein Sechstel hoch zehn ist die Wahrscheinlichkeit bei zehn Würfeln. Die Wahrscheinlichkeit ist also äußerst klein. Das ist in diesem Fall der p-Wert. Dies spricht gegen die Hypothese, dass der Würfel fair ist. In diesem Fall würden Sie also entscheiden, dass der Würfel in Ihrem Versuch nicht fair ist.

(Folie 11)

Übertragen wir das einmal auf die Forschung und formalisieren es. Ein statistischer Test setzt voraus, dass Sie eine Hypothese haben. Diese wird die Alternative  $H_1$  genannt. In diesem genetischen Fall gibt es eine Assoziation zwischen dem SNP XY und dem Auftreten einer gewissen Erkrankung, zum Beispiel Brustkrebs. Diese Frage wollen Sie abklären. Dann gibt es noch die Nullhypothese, die das Gegenteil ausdrückt, also das, was Sie nicht haben wollen: dass es keine Assoziation gibt.

Sie haben ein Fazit aus Ihrer Studie, aus Ihrer Stichprobe und die unbekannte Wahrheit, auf die Sie eigentlich schließen wollen. Wenn Sie in Ihrer Stichprobe sehen, dass die Allelverteilung zwischen Fällen und Kontrollen nicht unterschiedlich aussieht und Sie sagen, okay, es besteht keine Assoziation, und das wäre auch in Wahrheit so, dann haben Sie kein Problem. Sie haben sich richtig entschieden.

Wenn Sie in Ihrer Stichprobe sehen, es besteht ein Unterschied in der Allelverteilung, Sie schließen darauf, dass es eine Assoziation dieses SNPs mit dem Auftreten des Brustkrebs gibt, und es ist auch in Wahrheit so, haben Sie ebenfalls kein Problem. Die Entscheidung ist richtig.

Ein Problem gibt es dann, wenn Sie sagen, oh, in meiner Studie sieht es aus, als wäre die Allelverteilung unterschiedlich, als wäre eine Assoziation da, und in Wahrheit ist dem nicht so. Dann haben Sie ein falsch-positives Ergebnis. Diesen Fehler nennt man den Fehler erster Art.

Umgekehrt können Sie auch ein falsch-negatives Ergebnis haben: Ihre Studie zeigt keine Assoziation, aber in Wahrheit besteht eine Assoziation. Das ist der Fehler zweiter Art.

(Folie 12)

Leider ist es der Statistik nicht möglich, beide Fehler gleichzeitig in der Analyse zu kontrollieren. Es ist daher Konvention, dass Sie nur den Fehler erster Art kontrollieren, und zwar durch das sogenannte Signifikanzniveau. Sie legen eine maximale Irrtumswahrscheinlichkeit fest. Sie sagen: Ich darf mich zu maximal 5 Prozent irren, wenn ich  $H_1$  annehme, also annehme, dass eine Assoziation besteht. Dann irren Sie sich zu maximal  $\alpha$ . Einer allgemeinen Konvention zufolge wird dieses Niveau meist auf 5 Prozent festgelegt. Wenn Sie sich also für die Assoziation, also die Alternative, entscheiden, dann ist dies zu maximal  $\alpha$  irrtümlich.

(Folie 13)

Der statistische Test funktioniert wie folgt:

(1) Sie formulieren die Hypothesen, legen also fest, was Sie zeigen möchten. (2) Sie sammeln die Daten. (3) Sie berechnen den p-Wert aus den Daten (ich kann jetzt in der Kürze der Zeit nicht darauf eingehen, wie man ihn berechnet). (4) Sie vergleichen den p-Wert mit dem Signifikanzniveau, also der maximalen Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$ . (5) Wenn  $p$  kleiner gleich  $\alpha$  ist, dann entscheiden Sie sich für die Alternative, und das Ergebnis wird signifikant genannt. Bei dieser Entscheidung irren Sie sich zu maximal  $\alpha$ , in der Regel 5 Prozent. Wenn Sie also sagen, es gilt  $H_1$  (also Assoziation in unserem Beispiel), dann gibt es zu maximal 5 Prozent in der Grundgesamtheit keine Assoziation.

Wenn  $p$  größer  $\alpha$  ist, dann können Sie Ihre Assoziation nicht zeigen.

(Folie 14)

Hier sehen Sie zwei große Warnschilder: Signifikanz (der p-Wert ist kleiner  $\alpha$ ) heißt nicht unbedingt, dass klinische Relevanz besteht. Sie können sehr große Fallzahlen benutzen und dann werden sehr kleine Effekte signifikant. Das heißt aber nicht, dass Sie eine klinische Relevanz haben. Nehmen wir einmal eine klinische Studie: Sie haben ein neues Medikament, das im Vergleich zu einem etablierten Medikament aber Nebenwirkungen hat. Sie behandeln 10.000 Patienten, 5.000 mit dem einen und 5.000 mit dem anderen Medikament. Sie erhalten nach fünf Jahren einen signifikanten Unterschied in der Überlebensrate zwischen 60 und 62 Prozent. Die Frage aber ist, ob das klinische Relevanz hat, wenn das neue Medikament viel stärkere Nebenwirkungen hat.

Nichtsignifikanz ( $p$  ist größer  $\alpha$ ) heißt nicht, dass die Nullhypothese bewiesen ist. Sie können also nicht aus Ihrer Studie folgern, dass keine Assoziation besteht, denn, wie ich sagte, den Fehler zweiter Art können Sie leider nicht gleichzeitig

kontrollieren, also diese andere Fehlentscheidung nicht gleichzeitig mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kontrollieren.

(Folie 15)

Das war der Fall, wenn Sie nur einmal testen. Das Problem allerdings in der Genetik ist in der Regel, dass Sie nicht nur einen SNP testen, sondern sehr viele SNPs.

(Folie 16)

Stellen Sie sich das vor wie einen Menschen, der die ganze Zeit auf eine Dart-Scheibe wirft und, wenn er endlich einmal die Mitte getroffen hat, alle anderen Pfeile wegräumt und nur noch selektiv seinen Pfeil in der Mitte stehen lässt. Das ist eine Selektion von Ergebnissen und im Prinzip nichts anderes als ein multiples Testvorgehen. Ich habe sehr oft geworfen und irgendwann werde ich schon einmal treffen.

(Folie 17)

Eine reißerische Schlagzeile im Spiegel und in der Süddeutschen Zeitung besagte einmal, dass ein regelmäßiges Frühstück mit Getreideflocken die Geburt eines Jungen zu begünstigen scheint, oder: „Müsli macht Männer“.

Wenn man sich die Originalstudie angeschaut hat, sieht man, dass 740 Frauen bezüglich der Einnahme von 133 Lebensmitteln befragt wurden, und zwar danach, was sie vor der Konzeption und in der frühen Schwangerschaftsphase gegessen haben. Dann wurden unter anderem 266 Tests durchgeführt, das heißt, für jedes Lebensmittel wurde unterschieden zwischen den Frauen, die einen Jungen oder ein Mädchen geboren haben, einmal in der Vorkonzeptionsphase und einmal danach, deswegen waren es 266 Tests. Dann wurde ein Test gemacht; es gab es einen Unterschied zwischen Jungen und Mädchen. Wenn man jetzt nicht dafür korrigiert, dass man viel getestet hat, sondern das Niveau einfach bei 5 Prozent belässt, dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass man mindestens ein fälschliches signifikantes Ergebnis hat, also

eins, was rein zufällig einen p-Wert kleiner 5 Prozent zeigt, ohne dass es etwas mit dem Geschlecht und der Ernährung zu tun hat, größer 99 Prozent.

Man kann das auch mit einem Erwartungswert ausrechnen. Wenn man das Signifikanzniveau auf 5 Prozent setzt, hat jeder Test eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 Prozent. Wenn ich 266 Mal teste, kann ich mich 266 Mal zu 5 Prozent irren, und 266 mal 5 Prozent ergibt ungefähr 13. Das heißt, es werden 13 Tests rein zufällig einen p-Wert kleiner 5 Prozent zeigen, obwohl gar nichts in den Daten ist, einfach weil man eine gewisse Irrtumswahrscheinlichkeit zulässt.

Was könnte zur Klärung beitragen? Zum Beispiel eine weitere prospektive Studie zur Replikation der Ergebnisse.

(Folie 18)

Inzwischen ist das multiple Testen in der Genforschung recht gut angekommen, aber hier sieht man ein Beispiel aus der Vergangenheit. Auf dieser Achse ist die Zeit und die Fallzahl aufgetragen. Jeder Punkt bedeutet eine weitere Studie, jede Linie bedeutet ein Gen im Zusammenhang zu einer Krankheit. Das hier ist das Risiko. Wenn man ein Träger dieses Gens ist, besteht eine Risikoerhöhung; wenn man ein gewisses Allel dieses Gens trägt, eine Risikoreduzierung. Das hier liegt vor, wenn dieses Allel kein Risikoträger wäre.

Man sieht: Die ersten Studien wurden mit wenigen Fällen gemacht; sie zeigen entweder eine sehr starke Risikoerhöhung oder eine starke Risikosenkung, wenn man der Träger des Allels ist. Je mehr Studien und Daten dazukommen, desto mehr sieht man, dass sich dies der Eins annähert, also entweder kein Risiko oder eine nicht so starke Risikosenkung. Das heißt: Die ersten Ergebnisse waren wahrscheinlich selektierte Ergebnisse, die den Effekt deutlich überschätzt haben, vielleicht gab es auch – wie in

dieser Studie, wo man sieht, dass kaum etwas übrig bleibt – ein multiples Testproblem, das nicht adäquat berücksichtigt wurde.

(Folie 19)

Jetzt möchte ich noch einen weiteren Problem- aspekt aus der Statistik beleuchten, und zwar multivariable Prognosemodelle. Wie mache ich aus vielen Daten einen Prognosealgorithmus, also wie fasse ich die Daten zusammen und mache eine Prognose?

(Folie 20)

Ich möchte das am Beispiel von Blumen erklären weil es dadurch hoffentlich leicht verständlich ist. Stellen Sie sich vor, Sie haben vier Blumen, zwei giftige und zwei ungiftige, und Sie möchten aus denen ein Zuordnungsschema machen. Sie wollen also bei Blumen, die Sie finden, entscheiden können, ob sie giftig oder ungiftig sind.

Sie sehen sich Ihre Blumen an. Die giftigen Blumen haben gemeinsam, dass sie rosa oder lila Blüten haben, sie haben in der Regel glatt gerandete, zum Beispiel herzförmige Blätter und eine Knolle oder eine Zwiebel.

Ihre ungiftigen Blumen haben gelbe Blüten, gefiederte oder gezackte Blätter und keine Zwiebel. Und schon haben Sie Ihr Ordnungsschema: Blumen mit gelben Blüten, gezackten oder gefiederten Blättern, ohne Zwiebel/Knolle sind ungiftig; Blumen mit rosa, lila Blüten, Blättern mit glattem Rand, Zwiebel oder Knolle sind giftig.

(Folie 21)

Dann nehmen Sie Ihre neuen Blumen, die Sie nach Zuordnungsschema klassifizieren möchten. Eine Ranunkel, ein Hahnenfuß, hat gelbe Blüten, gezackte Blätter, keine Zwiebel oder Knolle und wäre nach Ihrem Zuordnungsschema ungiftig. Das ist allerdings nicht so, sie sind nicht ungiftig.

Der Schnittlauch – rosa Blüten, glatte Blätter, Zwiebel – wäre nach Ihrem Schema giftig. Wir

alle haben wahrscheinlich schon Schnittlauch gegessen, demzufolge wissen Sie, er ist nicht giftig.

(Folie 22)

Was ist also das Problem? Die möglichen Probleme bei den multivariablen Prognosemodellen liegen darin, dass man mehr Zuordnungsvariablen als beobachtete Objekte zur Verfügung hat, und dann kann man die beobachteten Objekte zuteilen. Diejenigen, die ich habe, kann ich perfekt in diese zwei Klassen aufteilen, das passt. Dieses Schema ist aber nur für die Objekte zu machen, die ich habe. Es ist nicht notwendigerweise auf andere Objekte verallgemeinerbar.

Diese Zuordnung, die Sie machen, ist immer auf Ihr Kollektiv optimiert. Die Risikoschätzer, die Sie erhalten, sind verzerrt, weil Sie es auf Ihr Kollektiv optimal aufgeteilt haben. Die Trennschärfe bei Verallgemeinerung auf andere Kollektive ist nicht so wie in ihrem ursprünglichen Kollektiv.

(Folie 23)

Genexpressionsanalysen macht man zum Beispiel zur Prognose der Metastasierungswahrscheinlichkeit bei Brustkrebspatientinnen. Viele tausend Gene werden auf Expression untersucht, um die Patienten zuzuordnen. Ein Beispiel ist der MammaPrint, der jetzt auch kommerziell vertrieben wird. Man hat die Genexpression bei einigen hundert Brustkrebspatientinnen eines Zentrums, die nodal-negativ sind, verglichen, und zwar zwischen denen, die nach fünf Jahren Metastasen entwickelt haben, und denen, die keine Metastasen nach fünf Jahren entwickelt haben. Man hat die Genexpression mit einem Affy-Chip gemessen, hat 70 Gensequenzen ausgewählt und gesagt: Aus diesen 70 mache ich einen Algorithmus, denn die trennen mir die am besten. So hat man daraus einen Algorithmus entwickelt, um die Patientinnen in eine Hochrisikogruppe oder Niedrigrisikogruppe zuzuordnen, wobei mit Metastasen als Hochrisiko gilt und ohne als Niedrigrisiko.

## (Folie 24)

Das muss man natürlich auf anderen Patientenkollektiven validieren. Zu diesem Mammaprint gibt es schon Studien; dies ist hier ist von Buyse, Loi und van't Veer von 2006. Sie müssen die Zahlen nicht beachten, wichtig ist nur die Grafik auf dieser Seite. Auch hier geht es wieder um den Vergleich des Risikos der Patientinnen, die nach dem Genexpressionsschema, also dem Zuordnungsschema des Mammaprints, als Hochrisiko eingeordnet wurden und ein größeres Risiko haben, Metastasen zu entwickeln, als die Niedrigrisikopatientinnen.

Dann schaut man sich das tatsächliche Risiko der Patientinnen an. Hier unten ist ein weiteres Kollektiv aus der Einrichtung, die das ursprüngliche Kollektiv hatte, wo der Zuordnungsalgorithmus entwickelt wurde. Man sieht, dass es bei denen sehr gut funktioniert. Hier ist das Risiko weit weg von dem – das hier ist kein Risikounterschied zwischen den Hochrisiko- und Niedrigrisikopatientinnen nach dem Gen-Chip. Hier ist man sehr weit weg.

Hier oben, diese fünf, das sind die anderen Kollektive. Man sieht an diesem Kollektiv, dass es hier auch scheinbar noch sehr gut funktioniert. Wir haben auch ein sehr hohes Risiko. In diesem Kollektiv jedoch ist es nicht mehr ganz so gut. Der Risikounterschied zwischen den Patientinnen, die man nach dem Chip als Hochrisiko eingeordnet hat, im Vergleich zu den Niedrigrisikopatientinnen ist längst nicht mehr so auffällig wie in dem Kollektiv aus der Ursprungsklinik oder an anderen Stellen.

Man muss also berücksichtigen, ob dies auf andere Kollektive verallgemeinerbar ist. Jetzt wird eine prospektive Studie gemacht, in der die Zuteilung randomisiert entweder nach dem Genexpressionsschema oder einem anderen Schema gemacht wird. Anschließend wird verglichen, welche Zuteilung die bessere war.

## (Folie 25)

Noch einmal kurz zu den Maßzahlen und der Interpretation, die diese statistischen Studien erlauben.

## (Folie 26)

Sie lesen zum Beispiel eine Publikation, eine genetische Assoziationsstudie und da steht dann für irgendeinen SNP: Das Tragen des Risikoallels im Vergleich zwischen den Fällen und den Kontrollen ergibt für diesen SNP einen p-Wert. Der p-Wert besagt etwas darüber, ob das Ergebnis zufällig ist oder verallgemeinert werden kann. Der p-Wert ist äußerst klein, daher würde man sagen: Das ist wahrscheinlich kein zufälliges Ergebnis; es sieht aus, als könnte ich das Ergebnis verallgemeinern.

Dazu gehört aber immer ein Effektschätzer. Im Falle des Odds Ratio – ich kann Ihnen leider in der Kürze der Zeit nicht alle statistischen Maßzahlen erklären – liegt die Risikoerhöhung bei 1,32. Dann gibt es noch eine Tabelle mit ähnlichen Ergebnissen für sieben weitere SNPs.

Wie interpretiert man das Ganze? Zum einen ergibt sich eine Assoziation bei einem SNP. Wenn wir einen Scan haben, auf dem SNPs in gewissen Abständen untersucht werden, heißt es nicht, dass dieser SNP der kausale ist. Man müsste nachschauen, ob es in der Nähe einen gibt, der kausal ist.

Zum anderen: Interaktion wird nicht berücksichtigt. Es fiel heute schon einmal der Begriff Gen-Interaktionen, SNP-SNP-Interaktionen oder Gen-Umwelt-Interaktionen.

Insgesamt stellt sich die Frage, wie ich diese Zahlen interpretieren kann. Ich kann zum Patienten gehen, er hat ein 1,32-fach erhöhtes Risiko, aber ich kann die Zahlen nicht direkt übertragen.

Welche Konsequenzen ergeben sich daraus?

(Folie 27, 28)

Zusammenfassend möchte ich sagen: Wenn man Studien betrachtet, muss auf jeden Fall die Auswahl der Stichprobe beachtet werden; häufig ist sie retrospektiv.

Wenn man irgendetwas liest über eine Assoziation oder man liest, dass dieser SNP assoziiert ist mit einer Erkrankung, muss man immer schauen, ob bei der Studie das multiple Testen berücksichtigt wurde oder ob es sich nur um einen Zufallsbefund handelt, der als einzelner herausgegriffen wurde.

Die Hochdimensionalität der Messungen in der Methodik, in diesen Prognosemethoden, bietet hervorragende statistische Möglichkeiten, es zu einer Prognose zusammenzufassen. Zu beachten ist außerdem immer die Qualität der Studien.

Auch wenn für multiples Testen korrigiert wurde, sind statistische Tests immer Schlüsse von einer Stichprobe auf die Gesamtheit.

Dabei stellt sich immer die Frage der Verallgemeinerung. War die Stichprobe repräsentativ? Letztlich besteht immer eine Irrtumswahrscheinlichkeit in Höhe des Signifikanzniveaus.

Ich sehe eine Validierung und Replikation als unabdingbar an. Wenn man ein Ergebnis hat, muss man es in weiteren Kollektiven, in weiteren Studien validieren.

Die Interpretation der Ergebnisse ist sicherlich nicht einfach und auch nicht *straight forward*.

(Folie 29)

Die Statistik entwickelt Methoden, mit denen man sehr komplexe Daten analysieren kann. Gerade die Genetik hat der Statistik viele Anwendungsbeispiele geboten, in der viele statistische Methoden neu entwickelt wurden. Das macht sehr viel Spaß. Aber die korrekte Anwendung der Statistik ist eine unabdingbare Voraussetzung für die korrekte Interpretation der Ergebnisse. Die Statistik allein kann keine Ent-

scheidung liefern, ob Ergebnisse klinisch relevant sind oder nicht. Sie können nicht sagen: Der p-Wert ist kleiner 5 Prozent und damit ist alles gut und toll. Das ist keine Schwarz-Weiß-Entscheidung, das kann die Statistik leider nicht liefern.

Das war's.

(Applaus)

### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Vielen Dank, Frau Victor, Sie haben uns einen Einblick gegeben, wie schwierig es ist, aus den vielen Daten etwas abzuleiten, was tatsächlich valide ist.

## **Zweite Befragung durch die Mitglieder des Ethikrates**

Ich öffne damit die zweite Diskussionsrunde. Der erste Frager ist Michael Wunder.

### **Michael Wunder (Deutscher Ethikrat)**

Wenn ich durch Zufall der erste Frager bin, dann sage ich natürlich am Anfang vielen Dank an alle vier ReferentInnen. Wir haben jetzt eine Fülle von Material und von Hypothesen, das wir wahrscheinlich in der Kürze gar nicht alles durch Fragen festigen können.

Ich stelle eine Frage zu dem dritten Referat von Ihnen, Frau Hofmann, denn bin ich bei einigen Dingen hellhörig geworden und das fand ich auch interessant für unsere weitere Diskussion. Sie haben von diesen bereits in der Praxis erprobten Tests mit dem peripheren Blut der Schwangeren auf Chromosomen-Aberration von den USA berichtet, wo dieser Test am Markt ist und in 3.000 Fällen bereits in der Praxis angewendet wurde. Diese Zahl lässt mich stolpern, denn dann ist die Frage an Sie bzw. auch an die Firma, die Sie hier vertreten und die diesen Test marktreif machen möchte: Mit welchem Anwendungspotenzial rechnen Sie? Denn wir haben in

der Bundesrepublik eine deutlich höhere Zahl von invasiven Pränataldiagnostikfällen, gerade mit dem Anfangsverdacht oder der Anfangsdiagnose eines Down-Syndroms. Die Zahl liegt meines Wissens im Moment allein für die, die von der GKV refinanziert werden, bei ungefähr 60.000 im Jahr. Eine Ihrer Thesen ist, dass man die invasive Pränataldiagnostik damit zurückdrängen kann, jedenfalls einen großen Teil der Fälle; daher interessiert mich, mit welchen Anwendungszahlen Ihre Firma oder auch Sie persönlich rechnen.

Das Zweite: Sie haben sehr klar gesagt, dass im Falle eines positiven Befundes nach diesem Test eine invasive Diagnostik folgen muss. Damit haben Sie wohl die Amniozentese angesprochen, also ein Instrument, das invasiv ist und schädigenden Charakter für die Schwangere und den Fötus haben kann. Dies möchte ich gern hinterfragen, abgesehen davon, dass es sicherlich eine ethische Implikation bedeutet, denn *muss* muss ja gar nicht. Man kann an der Stelle auch als Mutter sagen: „Okay, auch wenn ich es weiß oder wenn ein Risiko besteht, bleibe ich dabei: Wir freuen uns auf das Kind und lassen uns entsprechend begleiten und beraten.“ Dafür würde ich immer eintreten, und ich weiß zum Beispiel von Ihnen, Herr Held, dass Sie das auch tun.

Aber jetzt noch einmal vom Medizinischen her. Wenn ich die Translokationsursache für das Down-Syndrom damit genauer fassen oder auch ausschließen kann – das war ja Ihr Grund für dieses *Muss* –, was ist denn, vom Ethischen einmal abgesehen, der medizinische Grund für dieses *Muss*? Was für ein Vorteil besteht darin, wenn ich nach einer invasiven Diagnostik diese Differenzierung noch einmal deutlich vor Augen habe? Denn die jeweiligen psychologischen Konsequenzen oder auch Abbruchkonsequenzen, die die Mutter oder die Eltern treffen, sind ja davon wenig tangiert.

### **Wera Hofmann (Life Codexx AG)**

Beginnen möchte ich mit der Frage eins. Sie haben gefragt, mit wie vielen Anwendungen die Firma LifeCodexx rechnet. Ich kann Ihnen vorab dazu keine genauen Angaben machen.

Man muss noch einen weiteren Aspekt hinzuziehen: Diese Untersuchungsmethode wird nicht von den Kassen finanziert, sondern als eine individuelle Gesundheitsleistung in Deutschland angeboten werden. Das Problem ist, dass der Test finanziell nicht sehr günstig sein wird. Es gäbe somit eine Beschränkung darin, dass Frauen entscheiden, dass dieser Test für sie schlichtweg zu teuer ist.

Der Test, wenn wir ihn im Sommer dieses Jahres denn anbieten, wird auch eine gewisse Anlaufzeit benötigen. Es wird sich zeigen, inwiefern Frauen davon wirklich profitieren. Das liegt mit in der Hand der beratenden Pränataldiagnostiker. Sie wissen, dass das Ersttrimester-Screening bereits eine hohe Sensitivität hat. Zu 90 bis 95 Prozent ist man in der Lage, die Chromosomenstörung Trisomie 21 zu detektieren. Hier muss die Frau für sich entscheiden, inwiefern dieser Test für sie eine zusätzliche Unterstützung in ihrer privaten Entscheidungsfindung ist.

Hierauf bezogen kann ich an die zweite Frage anknüpfen. Ich möchte nicht missverstanden worden sein. Ein *Muss* in dem Sinne ist schwierig, da gebe ich Ihnen recht. Wir würden eher sagen, dass es vonseiten der Ärzte empfohlen werden sollte. Natürlich steht es der schwangeren Frau völlig frei zu entscheiden, wie sie mit diesem Ergebnis umgeht. Benötigt sie eine weitere Untersuchung oder aber nicht? Wenn sie weiß, dass das Kind möglicherweise eine fetale Trisomie 21 hat, sie sich aber dieses Kind dennoch wünscht, dann muss sie nicht unbedingt eine invasive Diagnostik machen. Das ist ein individueller Entscheidungsprozess, den sie für sich selbst und sicherlich im Gespräch mit dem Arzt treffen muss.

Ich hatte auch erwähnt, was noch dazukommt. Wenn denn sich herausstellt, dass der Test positiv ist, und die Frau entscheidet sich für eine invasive Diagnostik oder ist noch zögerlich, dann ist es natürlich wichtig, dass der Arzt in der genetischen Beratung erklärt, zu wie viel Prozent sich so eine Trisomie 21 auch strukturell gestaltet. Zu nahezu 95 Prozent ist diese Trisomie eine freie Trisomie, die spontan im Rahmen der Zellteilung entsteht und primär mütterlich determiniert ist. Es gibt aber wenige Fälle, wo diese Trisomie 21, beispielsweise weil es eine Translokation gibt, vererbt werden kann. Hier ist es für eine schwangere Frau schon wichtig zu wissen, ob möglicherweise ein Vererbungsmuster vorliegt, weil das Konsequenzen für weitere Schwangerschaften hätte. Das meinte ich damit.

#### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Vielen Dank. Ich war etwas überrascht, denn bisher hatte ich das so nicht gesehen: Sie haben gesagt, dass das im Grunde genommen ein Test zur weiteren Risikoabklärung bei den Risikopatientinnen ist, die ansonsten in die Amniozentese gehen würden. Wir haben so ungefähr 60 bis 70.000 Amniozentesen pro Jahr in Deutschland, und das Fehlgeburtsrisiko liegt grob geschätzt bei ungefähr 2 Prozent, vielleicht weniger ...

#### **Wera Hofmann (Life Codexx AG)**

Da haben Sie sehr hoch gegriffen.

#### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

... gut, 1 Prozent von mir aus. Ich habe es ganz grob schnell hoch gerechnet: Wenn es bei 1 Prozent läge, dann könnte man vielleicht 600 Föten pro Jahr dadurch retten, indem man den 60.000 Frauen, die nach dieser Definition Risikopatientinnen sind, diesen Test anbietet für jeweils vielleicht 1.500 Euro oder was das sein würde. Erlauben Sie mir diese etwas zynische Rechnung: Wenn ich 600 Föten retten kann für den Test bei 60.000 Patientinnen, dann müssen

wir uns überlegen, was das eigentlich ethisch heißt, wenn es so weit kommt.

Ich wollte nur die Bestätigung von Ihnen hören, oder vielleicht kann auch Herr Held etwas dazu sagen: Ist das die Idee dahinter? Oder ist nicht doch die Idee, dass das ein diagnostischer Test ist, der die Amniozentese ersetzt? Denn so habe ich bisher die internationale Literatur dazu gelesen. Es wird mit einer geringen Fehlerwahrscheinlichkeit operiert, Sie haben es schon einmal erläutert, wie das mit den freien oder gebundenen Trisomien ist: Man erhält letztlich eine zu 98, 99 Prozent sichere Aussage. Dies reicht nicht ganz an die Amniozentese heran, geht aber doch ziemlich weit. Vielleicht dazu von Ihnen beiden noch einmal einen Kommentar.

#### **Wera Hofmann (Life Codexx AG)**

Ich würde ebenfalls an erster Stelle den Fokus sehen, dass man die Mehrheit der Frauen entlasten kann. Die Mehrzahl der Frauen wird keine invasive Diagnostik mehr benötigen, und damit umgeht man die hohe Zahl der von Ihnen genannten eingriffsbedingten Komplikationen, die durchaus in einer Fehlgeburt enden können. Aber parallel dazu, wie gesagt, ist es eine quantitative Bestimmung; es ist immer auch Ziel der Humangenetik, zu klären, wo die Ursachen liegen. Herr Held möchte mich hier sicherlich ergänzen.

#### **Karsten Held (Zentrum für Humangenetik)**

In einer öffentlichen Diskussion haben wir immer das Problem, dass mit Zahlen von 1980 operiert wird und wir die Gegenwart diskutieren. Das Amniozentese-Risiko ist bei jemandem, der das kann, heute extrem klein. Von den drei besten Punkteuren, die ich kenne, kenne ich in den letzten zehn Jahren keine einzige Fehlgeburt. Das Risiko ist sicher kleiner 0,3 Prozent, wenn man das kann. Was man vor dem Berufsverband der Gynäkologen nicht so laut sagen darf, ist: Wer mehr hat, sollte es lassen. Das ist eine

ethische Diskussion, die ich gerne führe, aber vielleicht nicht in diesem Kreis.

Die zweite Frage ist: Wann muss dieser Test im Sinne einer klinischen Validierung ergänzt werden durch eine invasive Diagnostik? Keines dieser Probleme ist neu. Wenn wir einen Schnelltest machen, haben wir genau das gleiche Problem, auch nach invasiver Diagnostik. Reicht der Schnelltest mit einer QF-PCR aus, ja oder nein?

Da ist immer der Standard gewesen, so wie wir es erst auch gehört haben. Ich muss es mit einer unabhängigen Methode validieren. Mit anderen Worten: Habe ich einen Ultraschallbefund, der eindeutig für das Vorliegen einer Trisomie 21 spricht, und einen positiven Test, ganz egal, ob er von LifeCodexx oder von sonst jemandem ist, dann würde ich sagen, dass er validiert ist. Denn die Wahrscheinlichkeit, dass das so ist, liegt bei 100 Prozent.

Das andere Problem, das hier angesprochen wurde, wird genauso in der Array-Diagnostik diskutiert: Muss ich die Struktur der Chromosomen kennen? Das ist eine sehr schwierige Diskussion. Sie könnten genauso argumentieren: Man kann hinterher bei beiden Eltern das Blut untersuchen und sehen, ob sie ein höheres Risiko für eine Translokationstrisomie haben. Das ist eine Diskussion, die etwas vom Wege abführt. Meine Frage ist: Kann das ein Stand-alone-Test sein? Wir sollten erst einmal die Validierung abwarten. Denn bislang gibt es nur eine große Feldstudie, wenn ich das richtig verstanden habe, Frau Hofmann. Wir müssen sehen, was im wirklichen Leben herauskommt.

Aber ich habe noch eine andere Frage, wenn wir jetzt den Preis hören; dazu komme ich auf meine erste Folie zurück. Ein Neugeborenes hat eine Wahrscheinlichkeit von etwas über 4 Prozent, ein Problem zu haben. Davon sind 0,4 Prozent Chromosomenstörungen, davon ist die Hälfte Trisomie 21. Das heißt, wir diskutieren hier über ein Zwanzigstel des Problems von

Neugeborenen. Wenn Sie einen guten Ultraschall machen, dann reden wir über 50 bis 60 Prozent. Und ich möchte etwas ganz Persönliches sagen: In den drei Schwangerschaften meiner Frau habe ich jeweils drei gute Ultraschalldiagnostiken gemacht (bei zwei verschiedenen Ultraschallern, um die Sache ganz sicher zu machen), aber keine invasive Diagnostik. Denn die Aussagekraft ist viel größer und ich gefährde genauso wenig das Leben meines Kindes dabei. Meiner Meinung nach muss man fragen: Was ist für wen die notwendige Diagnostik? Und damit komme ich wieder zu meinem ersten Satz: Beratung, Diagnostik, Beratung. Alles andere ist für mich ethisch nicht zulässig.

#### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Danke, Herr Held. Das Argument von Frau Hofmann, dass dieser Test gemacht wird, um amniozentesebedingte Komplikationen zu vermeiden, wird natürlich umso weniger überzeugend, je geringer die Komplikationen sind. Das wollte ich gerne festhalten.

#### **Jens Reich (Deutscher Ethikrat)**

An Frau Hofmann und an Herrn Held je eine Frage. Frau Hofmann, Sie sind Biochemikerin. Sie haben uns gesagt, wie die DNA ins Blut, ins Plasma kommt. Können Sie uns sagen, wie die wieder rauskommt und wer die da rausschafft? Und wie lange ist die Verweildauer, statistisch gesehen, von fetaler DNA und Plasma?

Herrn Held, es klang schon an, dass es Angebote gibt und wahrscheinlich noch verfeinerte Angebote geben wird, eine große Zahl von Risikofaktoren für monogene, überwiegend rezessive Traits, Merkmale mit möglichem Krankheitswert. Derzeit wird von 400 gesprochen, aber potenziell sind es Tausende, die zwar selten sind, aber irgendwo vorhanden. Wenn das Realität wird, wie sehen Sie die Möglichkeit, das Gendiagnostikgesetz einzuhalten, nämlich den Arztvorbehalt durchzusetzen? Glauben Sie, dass der Arzt die Kompetenz aufbringt, für Hunderte von

im Einzelfall sehr schwierigen Syndromen mit verschiedenen Verlaufsformen, mit Heterogenität usw. kompetent zu sein und ein Gespräch zu führen? Also mit einer Schwangeren ein Gespräch zu führen und ihr das zu erklären, so dass da irgendetwas Vernünftiges bei dem Gespräch herauskommt? Ist das nicht eigentlich ein Killer für diese Multiplexdiagnostik, weil wir sie vielleicht gar nicht machen dürfen oder stillschweigend das Gendiagnostikgesetz überschreiten müssen?

### **Wera Hofmann (Life Codexx AG)**

Diese zellfreien DNA-Fragmente sind sehr kurze Fragmente, die aus Apoptoseprozessen primär von den Trophoblasten stammen. Durch DNasen, also Enzyme, die die DNA abbauen, ist ein permanenter Verdau dieser DNA-Fragmente gegeben. Man hat aber festgestellt, dass diese DNA-Fragmente, die nicht sofort abgebaut werden, eine gewisse Zeit durch Nukleosomenproteine geschützt sind, die diese DNA festhalten, also die DNA umrunden. Diese kann man sich primär zunutze machen. Sie haben eine gewisse Stabilität. Einige Untersuchungen geben eine Halbwertszeit von 16 Minuten an, sodass man im Grunde einen permanenten Zufluss ins mütterliche Blut oder ein Zirkulieren dieser zellfreien DNA-Fragmente hat. Die Plazenta ist auch ein Organ, was ständig im Auf- und Abbau ist. Es proliferiert stark, sodass man über die Schwangerschaft hinweg einen zunehmenden Gehalt an dieser zellfreien fetalen DNA feststellt. Aber wie gesagt, wenn die Schwangerschaft beendet ist, ist binnen weniger Stunden davon nichts mehr nachweisbar.

### **Jens Reich (Deutscher Ethikrat)**

Sind das Makrophagen oder wo sitzen die DNasen, von denen Sie sprechen?

### **Wera Hofmann (Life Codexx AG)**

Das kann ich Ihnen so nicht beantworten, das müsste ich recherchieren.

### **Karsten Held (Zentrum für Humangenetik)**

Gehen wir einmal davon aus, auch wenn die Zahlen immer wieder diskutiert werden: Jeder Mensch ist Anlageträger für wahrscheinlich sechs rezessive Gene, die eine klinische Relevanz haben. Gott sei Dank sind nicht alle Anlageträger für die gleichen sechs Gene. Das heißt, bei der Zahl der Erkrankungen ist es immer eine statistische Wahrscheinlichkeit, dass jemand zusammentrifft, der für die gleiche rezessive Erkrankung Anlageträger ist. Bei den häufigen Genen ist es ungefähr eine auf fünfzig, also ein Fünfzigstel mal ein Fünfzigstel, und dann ist ein Viertel erkrankt. Das sagt schon, warum wir in diese Größenordnung kommen, dass die meisten rezessiven Erkrankungen doch relativ selten sind.

Wir sprechen hier im Augenblick von folgender Frage: Ist es gerechtfertigt, dass sich jemand vor der Realisierung seines Kinderwunsches genetisch untersuchen lässt, ob er Anlageträger für eine der rezessiv erblichen Erkrankungen ist, die klinisch relevant sind? Dies kann man lange diskutieren, gerade wenn man sagt, der eine weiß es aus seiner Familienvorgeschichte und ist dann im Vorteil, und der andere weiß es nicht und ist im Nachteil.

Grundsätzlich muss man fragen: Welches Recht auf Wissen haben wir? Wenn Sie das wissen wollen, hätte ich persönlich damit kein Problem. Die Frage, wie das Gendiagnostikgesetz dabei eingehalten wird, wäre so, dass man Ihnen erklären müsste, es gibt – je nachdem, was getestet wird – Panel und es besteht eine Wahrscheinlichkeit, dass Sie Anlageträger für eine dieser Erkrankungen sind. Die Wahrscheinlichkeit ist so und so groß; das kommt darauf an, um was für ein Panel es sich handelt. Wenn Sie da positiv sind, müssten Sie Ihren Partner testen lassen, um zu sehen, ob er auch positiv ist. Und dann können Sie sich genetisch beraten lassen, ob es für Sie eine Frage ist, im Falle einer

Schwangerschaft irgendeine pränatale Diagnostik zu machen.

Ich sehe da bisher kein großes Problem. Ob das sinnvoll ist, ist eine andere Frage. Das Gendiagnostikgesetz könnte das sehr wohl umfassen im Sinne einer prädiktiven Testung. Hier muss beraten werden. Das Gendiagnostikgesetz wird aber etwas überinterpretiert, denn es muss nicht für die einzelnen Auswirkungen jeder Erkrankung bis ins Detail beraten werden. Warum nicht? Weil nicht sicher ist, dass der Partner Anlageträger dafür ist. Es geht hier erst einmal nur um Anlageträgerschaft. Aber worüber Sie beraten werden müssen, ist, dass, wenn Sie Anlageträger sind, der Partner ebenfalls Anlageträger sein könnte, wenn er sich untersuchen lässt. Wir sind dann erst in der zweiten Phase der Beratung. Denn es könnte sein, dass jemand – und dafür ist dieser Chip, der demnächst auf den Markt kommt, auch entwickelt: Es geht im Wesentlichen um Kinderwunschpatienten – sagt: Wenn ich ein Risiko habe von einem Viertel, dass mein Kind eine schwere Erkrankung trägt, und ich habe sowieso nur eine sehr geringe Chance, überhaupt schwanger zu werden, dann lasse ich es lieber und überlege mir eine Adoption. Das läge in meinen Augen im Bereich der Entscheidungsfreiheit eines Paares, und das würde ich auch akzeptieren.

### **Jens Reich (Deutscher Ethikrat)**

Ich hatte hypothetisch für pränatale Diagnostik gefragt. Wir diskutieren über Trisomie 21, aber man kann sich vorstellen, dass man das Ganze auf alle möglichen anderen Defekte und Trägerschaften und so weiter ausweitet.

Jetzt ist Ihre Antwort, man kann die Beratung laut Gendiagnostikgesetz in allgemeinen Gewässern halten und muss nicht konkret die einzelnen denkbaren Defekte vortragen. Im Gendiagnostikgesetz steht allerdings genau aufgeschrieben, welche sozialen und psychischen Folgen das hat, und zwar vorher und nachher,

so lese ich es jedenfalls. Das heißt, wir bekommen doch dann ein Problem, wenn man das Risiko einer Krankheit, die das Gendiagnostikgesetz offensichtlich im Auge hat, aufweitet auf viele. Das Problem ist dann, wie die Beratung aussehen soll und ob irgendwann die Kompetenz des Einzelnen nicht mehr ausreicht oder ob man nicht Netzwerke gründen muss, damit jemand anders zu gewissen Risiken spezialisiert ist. So läuft doch die Humangenetik jetzt: dass man bei bestimmten Defekten einen Humangenetiker hinzuzieht, der viele Fälle gesehen hat. Den überweisen sich die Kollegen gegenseitig.

Ich habe das Gefühl, dass sich alles in große Schwierigkeiten auflösen wird und ein riesiger Beratungsbedarf besteht. Letzten Endes kommen dazu noch die Angebote von außen, wo man sich überhaupt nicht mehr beraten lassen muss. Ich habe das Gefühl, dass wir mit der Multiplexität, die auf uns zukommt – nicht nur bei monogenen Defekten –, ein Riesenproblem bekommen, das beratungsfreundlich zu gestalten. Als Vision oder vielmehr als Horrorvision würde ich das gerne anbieten.

### **Karsten Held (Zentrum für Humangenetik)**

Das Einfachste zuerst: Einen enormen Beratungsbedarf sehe ich auch. Das andere: Man muss unterscheiden zwischen der umfassenden Testung vor einer Schwangerschaft und einer umfassenden Testung in der Schwangerschaft. Die umfassende Testung in der Schwangerschaft wird Ergebnisse hervorrufen, die vorher für die Betroffenen kein Problem waren. Da sehe ich erhebliche Probleme.

Ultraschall ist eine umfassende Testung, das Problem haben wir schon. Ich habe das einmal ausgerechnet: Wenn Sie bei einem ungeborenen Kind im Ultraschall einen Klumpfuß sehen, gibt es 86 verschiedene Ätiologie-Möglichkeiten. Dann kommt der Satz, den Frau Woopen von mir kennt: Wie kann eine Frau wissen, was sie nicht wissen möchte, wenn sie gar nicht weiß,

was sie wissen könnte? Das ist unmöglich. Darum sage ich nach wie vor: Es muss vorher geklärt werden, möglichst noch vor der Pränataldiagnostik, was diejenige wissen will. Und zwar im Hinblick – und das ist die Kunst des Beraters –, was sie eigentlich betrifft. Bei der Array-Diagnostik haben wir das Problem, dass ich zufällig etwas herausfinde, was gar nicht die Fragestellung war. Bevor die gemacht wird, muss ich fragen: Wollen Sie es wissen, wenn so etwas herauskommt? (weil es vielleicht für Ihre weitere Planung wichtig sein könnte) Oder wollen Sie es nicht? Das muss geklärt sein.

Man muss von vorneherein festlegen, was gewusst werden soll. Insofern komme ich wieder zu dem Punkt: Der Beratungsbedarf wird steigen.

#### **Carsten Bergmann (Bioscientia)**

Ich gebe offen zu, dass ich hinsichtlich dieses Heterozygoten-Testes etwas unentschieden bin. Ich hatte mich vor einem Dreivierteljahr intensiv damit auseinandergesetzt. Entwickelt wurde der Test in den USA von Steven Kingsmore, einem ausgewiesenen Experten auf dem Gebiet der Humangenetik, in Zusammenarbeit mit einem Entrepreneur aus der Privatwirtschaft. Ich finde an dem Test nichts Schlechtes, wenn man entsprechend berät und ihn individuell betrachtet. Denn es ist nur eine konsequente Weiterführung von dem, was wir im Moment betreiben.

Das gilt aber nur, wenn man es beschränkt auf Erkrankungen, die perinatal letal sind; ich habe mir alle 442 Erkrankungen angeschaut, das trifft auf fast alle zu. Im Moment oder zu dem Zeitpunkt, wo diese Publikation erschienen ist, waren aber auch 20, 30 Fälle, glaube ich, mit denen ich Schwierigkeiten hatte. Es wurde versprochen, sie zu exkludieren. Im Umkehrschluss wurde er allerdings auf knapp 600 Fälle ausgebaut. So gesehen bin ich mir unschlüssig, weil ich keine genaueren Daten dazu habe. Das ist die Gretchenfrage. Ich glaube, wenn man es

beschränkt auf wirklich schwere Erkrankungen, dann ist es eine sehr individuelle Entscheidung des Paares.

#### **Wolf-Michael Catenhusen (Deutscher Ethikrat)**

Ich habe zunächst eine Nachfrage an Herrn Bergmann. Wenn ich es richtig verstanden habe, sagten Sie am Anfang, dass aus Blastozysten nur zwei Merkmale identifiziert werden könnten. Was steckt dahinter? Denn natürlich stelle ich mir die Frage, ob die Technik, die Sie jetzt anwenden, ein erster Schritt für eine Full-Genome-Sequencing-Strategie ist. Sie haben auf der anderen Seite gesagt, dass Sie für Ihr Krankheitsbild die neuen Sequenzierungstechniken nutzen, um eine ganze Gruppe, häufig Dutzende von Genen, zu untersuchen, also im Grunde eine Gruppenbildung vorzunehmen. Habe ich Sie da richtig verstanden?

Der zweite Punkt bezieht sich auf Frau Hofmann. Sie haben beschrieben, wie der Prozess technisch abläuft: Man fängt mit der Blutentnahme an, dann kommt die Plasmagewinnung, dann die Extraktion zellfreier DNA. Jetzt kommt für mich der springende Punkt: Was heißt Erstellung einer genomischen Bibliothek? Amplifizierung und Quantifizierung verstehe ich noch. Aber Sie haben gesagt, man könnte perspektivisch aus dieser zellfreien DNA ein ganzes Genom konstruieren. Was ist denn der Kern Ihrer genomischen Bibliothek, die Sie dann untersuchen? Bezieht sich das auf alles, was Sie finden? Oder haben Sie eine gewisse Vorstellung eines bestimmten Genbereichs oder einer Gruppe von Genen, die Sie untersuchen?

#### **Wera Hofmann (Life Codexx AG)**

Der Begriff „genomische Bibliothek“ kommt vom englischen *library preparation*. Das ist ein normaler Prozess, der als Vorlaufprozess eingesetzt werden muss, um Next Generation Sequencing zu ermöglichen. Herr Timmermann hat es Ihnen heute Morgen gezeigt: Es gibt eine

Flowcell, und auf diesem Glasträger müssen die DNA-Fragmente aufgebracht werden, die man sequenzieren möchte.

**Wolf-Michael Catenhusen (Deutscher Ethikrat)**

Das ist klar, nur: Bringen Sie alles, was Sie finden, dort auf oder suchen Sie schon etwas aus?

**Wera Hofmann (Life Codexx AG)**

Nein, es wird nicht vorher selektiert. Das ist eine völlig randomisiert ablaufende Sequenzierreaktion.

**Carsten Bergmann (Bioscientia)**

Das ist ganz wichtig. Es wird eine klinische Verdachtsdiagnose geäußert, zum Beispiel Verdacht auf das eben gezeigte Bardet-Biedl-Syndrom. Dann untersuchen wir initial nur die 16 Gene, die bekannt sind, also wir untersuchen initial nur das, was klinisch angefordert wurde, was vermutet wurde. Dann halten wir noch einmal Rücksprache mit dem Einsender, mit der Familie oder dem betreuenden Arzt: Wollt ihr noch mehr wissen? In diesen Fällen ist das relativ unkritisch, denn es ist ein krankes Kind, es hat eine Klinik und die Eltern und der Arzt möchten wissen, was dem zugrunde liegt. Dementsprechend ist die Frage meist unproblematisch, wenn sie es, wie in diesem Beispiel, so wünschen. Aber primär machen wir nur das, was angefordert wurde.

**Christiane Woopen (Deutscher Ethikrat)**

Ich habe drei Fragen an Frau Hofmann. Sie haben gesagt, dass das Verfahren nicht als diagnostischer Test eingestuft wird, sondern als ein Screeningtest, und dass er mit anderen Screeningverfahren gekoppelt werden soll. Ich wüsste gern etwas zu den Gründen. Warum muss es zum Beispiel mit dem Ersttrimester-Screening gekoppelt werden?

Die zweite Frage stelle ich vor dem Hintergrund, dass die Amniozentese ursprünglich für Risiko-

schwangerschaften vorgesehen war, aber mittlerweile ein Routineverfahren ist für jede Frau, die sie haben möchte. Wie kommen Sie auf die Idee, dass sich der PraenaTest auf Risikopopulationen beschränken lassen würde? Dass man bei der Kasse einige Jahre die Erstattung auf solche Frauen beschränken könnte, mag regulatorisch noch hinkommen. Dass man aber eine IGgel-Leistung auf bestimmte Frauen beschränken kann, leuchtet mir nicht ein. Warum sagen Sie, dass der bei Risikofrauen angewandt wird?

Die dritte Frage bezieht sich auf die Preiskalkulation, denn IGgel-Leistungen sind immer wieder in der Diskussion, gerade im Hinblick auf das Aufklärungs- und Beratungsverhalten der Frau gegenüber. Beim Ersttrimester-Screening wissen wir, dass ein Satz wie: „Sie wollen doch sicherlich wissen, dass alles in Ordnung ist“ ein niedrigschwelliger Einstieg ist, mal eben 50 oder 100 Euro auszugeben. Je nachdem, wie die Kommunikation zwischen Arzt und Patient stattfindet, kann ich mir vorstellen, dass auch bei diesem Verfahren die Attraktivität des Testes an der ein oder anderen Stelle etwas stärker in den Vordergrund gestellt werden mag als die damit verbundenen ethischen und psychosozialen Folgen, die sich aus dem Ergebnis ergeben können. Wie ist vor dem Hintergrund die Preisgestaltung? Wenn Sie sagen, der kostet zum Beispiel 1.500 Euro: Was davon bekommt der Arzt und was davon die Firma?

**Wera Hofmann (Life Codexx AG)**

Zu Ihrer ersten Frage, Diagnostik versus Screening. Die Weltgesundheitsorganisation hat eine Definition für Screening gegeben. Die dort niedergelegten Kriterien berufen sich darauf, dass man sie einer breiten Population anbieten kann, wenn sie relativ schnell zugänglich ist, vom Verfahren komplikationslos ist, kostengünstig ist und eine hohe Aussagekraft hat. Ich hatte Ihnen die Zusammenfassung über die bisherigen klinischen Studien gezeigt. Alle Studien sind retrospektive verblindete Studien, aber immer an

Hochrisikoschwangerschaften. Wir können anhand dieser Studien daher nicht schließen, wie sich der Test in einem größeren Kollektiv verhält, wo nicht zwischen Hochrisiko und kaum Risiko differenziert wurde. Daher sind weitere Studien erforderlich. Das ist ein entscheidendes Kriterium, und da dürfen wir nicht zu schnell vorpreschen.

Die zweite Frage zur IGel-Leistung. Das liegt nicht in der Hand der Firma LifeCodexx. Natürlich sind wir daran interessiert und würden uns freuen, wenn dieses Angebot genutzt wird, aber IGel-Leistungen dürfen nicht vom Arzt verkauft werden. Richtig, Herr Held unterstützt mich hier, der Arzt darf und muss über Möglichkeiten und neue Tests informieren, wenn sie denn da sind. Letztendlich obliegt es aber der Entscheidung der Patienten oder der Schwangeren, ob sie den Test nutzen möchte oder nicht. Insofern möchten wir uns da als Firma sehr vorsichtig äußern.

Die dritte Frage: die Preisgestaltung. Unsere Kostenkalkulation ist noch nicht vollständig finalisiert; wir müssen noch zwei Stufen erfüllen müssen, das ist zum einen ein Abschluss mit guten Ergebnissen der Studie und zum anderen ein regulatorischer Prozess, den wir erfüllen. Der Preis liegt etwa in dem Bereich, den Sie auch genannt haben, um 1.200 Euro. Das ist aber nur das Angebot der Firma LifeCodexx. Die Beratungsleistung durch den Arzt kommt noch hinzu.

#### **Karsten Held (Zentrum für Humangenetik)**

Ich möchte das ergänzen, weil ich denke, dass es wichtig ist.

Der Arzt darf diesen Test nicht verkaufen, sonst betreibt er ein Gewerbe, und dann muss er auf alles, was er macht, Gewerbesteuer bezahlen. Das wird er sich überlegen. Wir haben das ethische Problem, genauso wie beim Ersttrimester-Screening, dass die Rechtsprechung unter Umständen sagt: Darüber hättest du aufklären müssen. Denn das ist der Irrtum, den viele hat-

ten; viele Kollegen haben geglaubt: Weil es eine IGel-Leistung ist, muss ich die Patienten nicht darüber aufklären. Das stimmt aber nicht.

Da sehe ich eher das Problem. Für mich selbst wird interessant werden, ob dieser Test im Feldtest so interpretiert werden kann, dass er ein Stand-alone-Test zusammen mit dem Ultraschall ist. Insofern sind wir gar nicht so weit auseinander. Es muss schon ein Risiko vorhanden sein, dass man diesem Test glaubt. Sonst würde man verlangen, auch vor Gericht, dass man eine Chromosomenanalyse machen müsste. Dieses Problem muss man abwarten.

#### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Man muss die Patienten also aufklären, dass es den Test gibt.

#### **Eckhard Nagel (Deutscher Ethikrat)**

Ich möchte meine Frage in zwei Punkte untergliedern. Zum einen möchte ich noch einmal Bezug nehmen auf unsere Diskussion heute Vormittag bzw. nach dem Mittagessen, wo es um einen Indikationsbereich ging, nämlich die personalisierte Medizin, insbesondere im Hinblick auf schwerwiegende Erkrankungen. Man kann unter ethisch-moralischen Gesichtspunkten nachvollziehen, dass Entwicklungen, die vielleicht noch nicht den Evidenzlevel haben, die wir für medizinische Verfahren fordern, in der klinischen Praxis schon deshalb eine gewisse Wertigkeit bekommen, weil sich die Patienten in einer alternativlosen Situation befinden. Das führt sicherlich zu Problemen, ist aber im Hinblick auf die Investition in Forschung und Behandlung ein nachvollziehbarer Themenbereich.

Jetzt haben wir im Zusammenhang mit der Pränataldiagnostik eine Klientel, eine potentielle Patientengruppe, deren Größenordnung aufgrund der sinkenden Geburtenrate zumindest in unserem Land stabil ist und bestimmbar bleibt. Die Frage stellt sich, inwieweit die Anwendung von moderner Technologie tatsächlich zu einer

Verbesserung der Versorgung über individuelle Fälle hinaus führt, also für die Gesamtklientel aller Schwangeren einen Mehrwert darstellt. Das dürfte auch unter medizinökonomischen Gesichtspunkten begrenzt sein, aber vor allen Dingen unter der Maßgabe, dass tatsächlich ein Mehrwert an Gesundheit in Führungsstrichen erzeugt wird. Wie gesagt, jetzt statistisch nicht auf den individuellen Fall bezogen.

Alle Aktivitäten, die wir heute diskutieren, stammen in gewisser Weise von Start-up-Unternehmen, auch wenn das vielleicht nicht die richtige ökonomische Bezeichnung für die Firmen, die diese Tests entwickeln, ist. Ich habe mir das einmal für den PraenaTest angeschaut. Wenn Sie das im Internet nachlesen, dann steht da durchaus eine gute Information über die Situation von Schwangerschaftsrisiken. Diese ist so gehalten, dass im Prinzip jede Schwangere davon ausgehen kann, dass es so verläuft, wie man sich das allgemein denkt, aber im Prinzip auch anders verlaufen kann. Und wenn es denn einmal anders läuft, ist es nicht schlecht, wenn man sich an die Pränalzentren bzw. Praxen wendet, die den Life-Codexx-Diagnostiktest nach erfolgter wissenschaftlicher Auswertung als IGeL-Leistung anbieten werden. Die Adressenliste wird ständig erweitert und aktualisiert. Damit haben wir eine Situation, die wir in anderen medizinischen Bereichen nicht oder kaum tolerieren würden, gerade im Hinblick auf die Verfahren des in aller Regel dann off-label gebrauchten Medikaments.

Meine Frage an Herrn Bergmann oder Herrn Held: Inwieweit haben wir hier nicht eine Forschung oder Entwicklung, die in individuellen Fällen sicherlich sehr dankenswerte Ergebnisse bringt, aber in der übergeordneten strategischen Angebotssituation zu einer angebotsinduzierten Nachfrage führt, die unter medizinökonomischen Gesichtspunkten und damit auch im Hinblick auf die Gesamtausgaben im Gesundheitswesen höchst problematisch ist?

Dann eine Frage an Frau Victor. Sie haben 2005 einen interessanten Artikel im Deutschen Ärzteblatt über die Probleme der Bewältigung von Datenflut geschrieben. Das haben Sie in Ihrem Vortrag noch einmal dargestellt. Welche Validität haben aus statistischer Sicht diese hochkomplexen Analysen im Verhältnis zu relativen Kausalbeziehungen, die wir aus anderen medizinischen Forschungsbereichen kennen?

#### **Karsten Held (Zentrum für Humangenetik)**

Zur genetischen Testung und Ökonomie muss man klar sagen, dass es schwierig wird, wenn man die gesamte Pränataldiagnostik unter dem Gesichtspunkt der Ökonomie betrachtet. Das ist schon immer so gewesen. Zur Korrektur der Vorstellung ist Folgendes wichtig: Die Zahl der invasiven Eingriffe hat sich durch die Ultraschall-diagnostik in den letzten zehn Jahren ungefähr halbiert. Wir reden nicht mehr von 70.000, sondern von vielleicht noch 30.000, das ist trotzdem noch eine Menge. Das heißt, welche ökonomischen Folgen eine technische Entwicklung hat – in diesem Fall der Ultraschall auf der einen Seite und andere Entwicklungen auf der anderen Seite –, ist schwer vorhersehbar. Pränataldiagnostik ist immer eine individuelle Leistung. Denn ob man das in Anspruch nehmen möchte oder nicht, hängt allein von der Patientin ab. Das kann ich nicht unter gesundheitsökonomischen Betrachtungen machen. So etwas machen sozialistische Systeme wie das englische Gesundheitssystem; die rechnen aus, was das bringt. Da wird ausgerechnet, wie viel weniger es nachher gibt und so. Aber diese Rechnungen stimmen nicht. Wir haben handfeste Daten dafür, dass das nicht zutrifft, weil viele Frauen sagen, ich möchte das gar nicht. Und das ist auch richtig so. Das unterstützen wir ja auch.

Darum kann ich pränatale Testung nicht unter Ökonomiebedingungen betrachten, und man kann fragen, ob das überhaupt eine allgemein versicherbare Leistung ist. Nur dann kommen wir wieder zur Frage der Gerechtigkeit. Das ist

das Problem. An und für sich ist es keine Frage der Gesundheitsökonomie.

### **Carsten Bergmann (Bioscientia)**

Vielen Dank, Herr Held, ich stimme Ihnen absolut zu. Es wird einen Markt für diese nicht-invasive Pränataldiagnostik geben, aber sie sollte meines Erachtens im IGel-Bereich bleiben. Ich würde es nicht gutheißen, wenn das die Allgemeinheit trägt – sorry, Frau Hofmann, dass ich Sie als Unternehmensvertreterin etwas angreife. Unser ehemaliger Außenminister Fischer würde sagen: „I’m not convinced.“ Ich bin nicht überzeugt von den aktuellen Daten und stimme Herrn Held zu, dass diese größeren Feldstudien zugewartet werden sollten, insbesondere im Bereich der Schwangerschaften mit geringem Risiko.

Ich kenne die Studie, die Sie eben vorgestellt hatten. Die Daten sehe ich noch mit einigen Bedenken. Wenn eine Schwangere diesen Test möchte, ist das okay, aber ich habe Schwierigkeiten damit, wenn man ihn ohne Weiteres einem breiten Publikum offeriert.

Da sehe ich auch gewisse Widersprüche. Frau Hoffmann sagt absolut richtig, wir sollten da nicht zu schnell vordringen. Natürlich gibt es auf Unternehmensseite einen Businessplan, gerade bei jüngeren Unternehmen, aber die Qualität und die Ethik müssen immer noch Priorität haben.

### **Anja Victor (Merck KGaA)**

Angesprochen wurde die Frage nach der Validität der Daten, die sich aus der Genforschung ergeben, im Vergleich zu anderen Gebieten der Medizin. Diese Daten bieten viele Möglichkeiten für die Forschung und die Erforschung von Erkrankungen. Für die Anwendung an dem Patienten fehlt mir aber etwas. Ich arbeite in der Pharmaindustrie; wenn wir ein Medikament zulassen wollen, gibt es Guidelines. Man muss sich an gewisse Regeln halten, es gibt eine Zu-

lassung. Und das fehlt mir auf diesem Gebiet. Es gibt zwar schon Ansätze, aber keine klaren Guidelines, die festlegen, was erfüllt sein muss, damit solch ein Test für den Patienten in einer bestimmten Situation zugelassen wird.

Es gibt von der FDI eine Draft Guidance. Doch da steht nicht viel drin. Zum Beispiel ist der Mammaprint von der FDI – es gibt verschiedene Fachwörter, ich darf jetzt nicht das falsche nehmen. Er ist nicht zugelassen, sondern nur – (Zurufe) ja, so ähnlich. Es gibt verschiedene Stufen, und der hat nur die mittlere Stufe, das heißt, er darf nicht für die Entscheidung verwendet werden, wie der Patient behandelt wird. Dafür ist er nicht zugelassen. Hier fehlen mir noch die Guidelines, die festlegen, welche Studien durchgeführt werden müssen, was sie erfüllen müssen, welches Fehlerniveau es gibt und solche Sachen. Das fehlt mir.

### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Das ist ja das Problem, dass alle diagnostischen Tests bisher nur nach dem Medizinproduktegesetz beurteilt werden, und das ist keine klinische, sondern eine rein technische Zuverlässigkeitsbeurteilung. Hier gibt es eine regulatorische Lücke und ein Problem, das wir lösen müssen, denn es wird immer virulenter.

### **Ulrike Riedel (Deutscher Ethikrat)**

Es wurde gesagt, dass die Ärzte über diesen Test aufklären müssen. Die Ärzte müssen aufklären über das, was dem anerkannten Stand von Wissenschaft und Technik entspricht, so wie er in der Praxis angewandt wird. Ich habe Zweifel, dass die Ärzte verpflichtet sind, über diesen Test aufzuklären, und wenn ja, bei welchem Patientenkreis und mit welchem Risiko. Ich Herrn Held und Frau Hofmann dankbar, wenn Sie noch einmal entfalten könnten, wie Sie zu der Meinung gekommen sind, dass über diesen Test in der Praxis aufgeklärt werden muss.

Eine kurze Nachfrage an Frau Hofmann. Sie haben gesagt, dass die Anwendung des Tests nicht bei den numerischen Störungen stehen bleiben sollte und dass die vollständige Abbildung des Genoms durch dieses Verfahren schon gelungen ist und eigentlich auch das Ziel ist. Habe ich Sie da richtig verstanden? Das wäre bei diesem Test eine Dimension, die weit über das hinausgeht, was die Trisomien betrifft.

Dann noch eine Nachfrage an Herrn Held: Wenn jetzt ein Patient – ein Kunde, wie man jetzt sagt – zum Arzt kommt und sagt: „Ich möchte mein ganzes Genom sequenzieren lassen, koste es, was es wolle“, wie müssten Sie diesen Kunden, Patienten, nach dem Gendiagnostikgesetz aufklären?

**Karsten Held (Zentrum für Humangenetik)**

Zur ersten Frage: Muss ich über diesen Test aufklären? Die Rechtsprechung ist so gewesen, dass wir über die IGel-Leistung, die nicht-invasiven Diagnostikverfahren, sprich Triple-Test usw., aufklären mussten, dass es das gibt. Das stammt aus der Zeit, als das Risiko bei invasiven Verfahren noch größer war. Denn sonst könnte die Patientin hinterher sagen: „Wenn ich das gewusst hätte, hätte ich vorher mein Risiko abschätzen lassen, und zwar ohne irgendein Risiko, nämlich nicht-invasiv. So bin ich gleich zur Amniozentese gegangen, und dabei ist etwas passiert. Wenn ich richtig aufgeklärt worden wäre, hätte ich das andere gemacht.“ Das ist Haftungsrecht.

**Ulrike Riedel (Deutscher Ethikrat)**

(sehr leise) ... des Schadens, da ging es um schwerwiegende Aufklärungs- und Diagnose-mängel, aber ein Urteil zur Aufklärung beim Triple-Test ist mir nicht bekannt.

**Karsten Held (Zentrum für Humangenetik)**

Gut, auf jeden Fall wird es allgemein so gesagt. Ich kann gerne noch einmal schauen, ob wir die entsprechende Literatur dazu finden. Auf jeden

Fall kann man ein haftungsrechtliches Problem bekommen, wenn man über die Möglichkeiten nicht aufgeklärt hat.

Wie ich darüber aufkläre, ist eine andere Frage. Es heißt nicht, dass ich den Test positiv bewerten muss, nur dass wir uns da richtig verstehen. Der Patient oder der Ratsuchende oder wer auch immer soll sich frei entscheiden können. Das kann er nur, wenn er die Informationen hat. Ob Sie über einen unsinnigen Test aufklären müssen, ist eine andere Frage. Wenn aber – wie Daten besagen – dieser Test einen prädiktiven Wert von mindestens 99 Prozent hat, dann muss ich darüber aufklären, dass es den gibt. Ich kann ihn in die richtige Perspektive setzen. Ich kann sagen, für 1.999 Euro – da kannst du für 250 Euro durch einen guten Ultraschall viel mehr erreichen. Das kann ich machen. Es geht hier nur darum, dass ich erwähnen muss, dass es den Test gibt. Wobei ich glaube, dass man das erst dann tun muss, wenn wir den Test hier in Deutschland so weit validiert haben, dass wir sagen können, in der Feldstudie kommt das und das heraus.

Das Zweite: Wenn jemand zur mir kommt und sagt, ich möchte mein Genom sequenzieren lassen, dann würde ich ihn erst einmal fragen: Bei wem denn? Dann würde ich ihn fragen: Was erhoffst du dir denn davon?

**Zuruf N. N.**

**Karsten Held (Zentrum für Humangenetik)**

Bitte?

**Carsten Bergmann (Bioscientia)**

Nein, bei mir ganz bestimmt nicht.

**Karsten Held (Zentrum für Humangenetik)**

Nein, denn er würde es nicht machen. Es könnte nur jemand sein wie 23andMe oder so, und dann wäre ich schon verpflichtet, ihm zu sagen, welche Einschränkung man bei dem Ergebnis

machen muss. Dann würde ich fragen: Was erhoffst du dir davon?

Denn schauen Sie einmal – auch das ist wieder eine persönliche Aussage, die ich mir als etwas Älterer erlauben kann: Nach den prädiktiven Werten der SNPs, die ich habe, hätte ich schon mindestens drei Mal einen Herzinfarkt haben sollen. Ich habe aber keinen und ich denke auch nicht daran. Das liegt daran, dass es eine Frage der epigenetischen Prägung ist. Das ist komplexer.

Und genau das würde ich ihm erklären. Was erhofft er sich davon? Und wenn er sich das erhofft, dann sage ich: Dann schicke deinen Speichel zu 23andMe und lass es machen. Aber wundere dich nicht, wenn du hinterher verwirrter bist als jetzt.

#### **Wera Hofmann (Life Codexx AG)**

Zur Aufklärungspflicht für IGel-Leistungen: Ich denke auch, das ist dieser haftungsrechtlichen Problematik geschuldet, da kann ich Herrn Held gar nicht weiter ergänzen.

Zu Ihrer zweiten Frage. Ich habe es hoffentlich nicht so formuliert, dass das Ziel ist, das fetale Genom zu sequenzieren. Da haben Sie mich möglicherweise missverstanden. Ich habe nur mit der letzten Folie zeigen wollen, dass die Technologie des New Generation Sequencing eine großes Anwendungspotenzial hat und dass man neben dem Fokus, den man derzeit hat (auf den numerischen Chromosomenstörungen), schauen möchte, natürlich bislang nur auf Forschungsebene, welche Möglichkeiten die nicht-invasive Pränataldiagnostik unter Zuhilfenahme dieser zellfreien DNA-Fragmente noch bieten kann.

#### **Herr Radtke**

Ich habe zwei Fragen. Die erste richtet sich vor allem an Herrn Held, aber auch an alle Referenten. Es wird immer von der Freiwilligkeit, von der freien Entscheidung der Ratsuchenden gespro-

chen. Glauben Sie wirklich daran? Wenn ich sehe, wie die Pränataluntersuchungen als Paket angeboten werden und wie Ärzte in ihrer Praxis dem Patienten oder der Schwangeren bewusst die ganze Palette dieser Angebote nahelegen, aus dem einfachen Grund, weil sie dann en bloc abrechnen können und nicht jede Untersuchung einzeln, was einen enormen bürokratischen Aufwand bedeutet, dann wird also den Schwangeren in erster Linie die gesamte Palette an Untersuchungen nahegelegt.

Die Frage ist also: Wie weit ist es tatsächlich mit dieser Freiwilligkeit, mit dem Wunsch der Schwangeren, etwas zu wissen? Oder liegt hier nicht auch von Seiten der Forschung oder des Staates ein Interesse vor, bestimmte Untersuchungsmethoden durchführen zu lassen?

Damit komme ich zur zweiten Frage, die an Frau Hofmann geht: Ist es üblich, dass Tests vom Forschungsministerium mitfinanziert werden? Ihr Test zur Trisomie 21 ist, so viel mir bekannt ist, mit 230.000 Euro von Frau Schavan unterstützt worden. Ist das bei anderen Tests ähnlich und wissen Sie, nach welchen Kriterien eine solche Unterstützung erfolgt?

#### **Karsten Held (Zentrum für Humangenetik)**

Ich kann die Frage nach der Freiwilligkeit gut verstehen, weil die Schwangerschaft als solche ein Zustand ist, bei dem wir fragen müssen, wie frei die Frau eigentlich ist. Das sehe ich schon als Problem, aber das ist genau der Punkt, warum ich sage: Wenn überhaupt, würde ich nicht erst in der Schwangerschaft mit irgendeinem Befund beraten, sondern lieber vorher.

Das Zweite ist: Zumindest in der Humangenetik haben sich die Paradigmen extrem gewandelt. Es ist tatsächlich so, dass das Ziel der Beratung die Information ist und nicht, welche Handlung sich daraus ergibt. Das kann ich am eigenen Patientengut belegen; wir müssten sehen, wie wir das hinbekommen, weil es ja noch den Pati-

entendatenschutz gibt. Das Ziel der Beratung ist nicht der Abbruch, um es ganz klar zu sagen.

### **Carsten Bergmann (Bioscientia)**

Herr Radtke, Sie sprechen einen wichtigen Punkt an. Das macht es umso deutlicher, dass diese Beratung sehr individuell erfolgen muss und dass es letztlich immer in der Hand des betreuenden Arztes liegt.

Wir haben zwei Kinder und haben außer Ultraschall in der Schwangerschaft nichts genetisch machen lassen. Ich weiß, wie wir beim ersten Kind bei der Frauenärztin waren, und ich habe mich nicht geoutet, und wir hatten nachher das Gefühl, als würden wir unserem werdenden Kind nicht alles erdenklich Gute zukommen lassen, weil wir nichts gemacht haben. Das fand ich sehr bedenklich. Deswegen sehe ich das wie Sie sehr kritisch. Trotzdem verteufele ich nicht die Paare, die etwas machen lassen. So gesehen muss man da tolerant sein, aber ich kann den Einwand von Ihnen sehr gut nachvollziehen.

### **Wera Hofmann (Life Codexx AG)**

Ich möchte meinen beiden Vorrednern zustimmen. Das ist eine wichtige Frage: Was heißt freie Entscheidung? Das ist oft eingebettet in bestimmte Familiensituationen, da sind aber auch gesamtgesellschaftliche Prozesse zu sehen.

Genau deshalb macht man ja unter anderem diese öffentliche Anhörung. Es ist wichtig, eine öffentliche Diskussion darüber zu führen. Letztendlich ist es aber immer so, dass eine Frau, ein Paar oder jede Person eine fundierte Entscheidung treffen kann, wenn sie ausreichend informiert ist, zum Beispiel durch eine genetische Beratung. Wenn sie nicht umfangreich informiert ist, können diese Entscheidungen in eine falsche Richtung laufen bzw. man denkt, man ist nicht genug aufgeklärt worden. Ich würde hier einen Schwerpunkt in der genetischen Beratung sehen. Aber nicht nur in der genetischen Bera-

tung, man kann auch gesamtgesellschaftlich aufklären; das ist ein weiterer wichtiger Baustein.

Die zweite Frage, die Sie mir gestellt haben: Wie kann es sein, dass die Firma GATC von Seiten des BMBF gefördert wurde? Es handelt sich dabei um ein Förderprogramm, das das BMBF in erster Linie kleinen und mittleren Unternehmen anbietet. Es nennt sich KMU-innovativ. Biotechnologie, Biocharts – es geht darum, wie gesagt, kleine und mittlere Unternehmen zu fördern, die im Biotechnologie-, Gentechnologiesektor arbeiten, neue Ideen aufgreifen und diese umzusetzen möchten. Ziel ist es, das Unternehmen zu stärken, Marktpotenziale auszuschöpfen. Genau diese Kriterien und andere wurden im Rahmen dieses Projektes erfüllt, sodass man die Entscheidung getroffen hat, die Firma GATC im Hintergrund der Life Codexx zu fördern.

### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Ich habe eine Reihe von Fragen. Herr Held, Sie haben den Test auf das Übersimulationssyndrom erwähnt, also die Varianten beim FSHR-Gen. Ich habe es so verstanden, dass bei den Homozygoten nicht klar ist, ob man vorhersagen kann, ob sie ein Überstimulationssyndrom bekommen oder ob nicht. Ich habe aber nicht herausgehört, ob Sie diesen Test für dennoch empfehlenswert halten.

Meine zweite Frage bezieht sich auf den Faktor-V-Leiden-Test. Er wird in reproduktionsmedizinischen Praxen relativ häufig angeboten, und zwar vor Erstverschreibung der Pille. Wenn er aber letztendlich keine prädiktive Aussage erlaubt, ob ein Thromboserisiko vorliegt (jedenfalls keine bessere Aussage als die Frage: „Hat schon mal jemand in Ihrer Familie eine Thrombose gehabt?“), dann frage ich mich, ob es überhaupt sinnvoll ist, ihn anzubieten und auch noch von der Krankenkasse finanzieren zu lassen.

**Karsten Held (Zentrum für Humangenetik)**

Da gibt es keine Kontroverse, ob das sinnvoll ist oder nicht. Bei den Assoziationsstudien ist herausgekommen, dass es nicht besser als die Familienvorgeschichte ist, selbst wenn ich sieben Marker habe. Das wollte ich auch eigentlich damit sagen. Sie können es nicht vorhersagen, gerade wenn, Sie können zwar sagen, aber das ist dann nicht so einfach. Wenn Ihnen das als Information reicht, gut; aber Sie können nicht sagen, in welche Richtung es geht das.

Darum bin ich sehr skeptisch, dass wir irgendwann einen Test machen und dann sagen, wie es weitergeht (das bezog sich auf die Vorhersage von Herrn Timmermann), und zwar aus zwei Gründen: Bei vielen Tests wissen wir zwar, wenn etwas nicht gut ist, aber wir wissen nicht, in welche Richtung es nicht gut ist. Und solange ich nicht weiß, was meine epigenetische Prägung ist in den letzten 20 Jahren, kann ich sowieso nichts dazu sagen. Das wollte ich damit aussagen.

Dasselbe gilt auch für den Faktor V Leiden. Es gibt inzwischen Fachgesellschaften, die sagen, dass der diagnostische Wert davon sehr gering ist. Eine jüngste Studie hat gezeigt: Er ist nur dann groß und gibt eine zusätzliche Information, wenn ich eine positive Familiengeschichte habe.

**Bernd Timmermann (Max-Planck-Institut für molekulare Genetik)**

Nur um eins klarzustellen: Zu dieser Zukunftsvision, von der wir heute sprachen, habe ich nicht gesagt, dass ich sie für sinnvoll halte. Ich bin nur davon überzeugt, dass es kommen wird, wenn ich sehe, was Firmen im Augenblick schon anbieten.

Die Epigenetik ist sicherlich ein wichtiger Punkt. Aber auch das ist so eine Sache. Wir haben immer verschiedene Sachen, die gerade der aktuelle Hype in der Wissenschaft sind. Die Epigenetik begann vor vier oder fünf Jahren und hatte vielleicht vor zwei Jahren ihren Höhepunkt. Wir

erkennen jetzt schon wieder die nächste Ebene, die wichtig ist. Das gehört mit zur Epigenetik, vielleicht die nächste Ebene von der Modifikation, von der Methylierung, die Chromatin-Modifikationen sind jetzt ganz wichtig. Letzten Endes merken wir, dass diese Einzelbetrachtungen immer nur ein begrenztes Bild liefern, sei es die DNA-Sequenzierung, sei es die Methylierungsanalyse. Ich bin mir sicher, dass es kommen wird. Ob es sinnvoll ist, ist eine andere Frage.

**Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Meine nächste Frage geht an Herrn Bergmann. Sie haben die Komplexität der ziliaren Erkrankungen eindrücklich dargelegt; das war mir bisher nicht besonders gut bekannt. Ich verstehe es gut, dass man als Humangenetiker oder überhaupt Wissenschaftler einfach verstehen möchte, was da passiert. Sie haben aber zum Schluss erwähnt, dass möglicherweise therapeutische Ansätze in Sicht sind. Meine Frage ist nun: Wenn die genetische Situation so komplex ist, dass man bei Mutation in einem Gen – je nachdem, welchen Polymorphismus man hat – sehr unterschiedliche Phänotypen hat und die Phänotyp-Genotyp-Korrelation überhaupt äußerst schwierig ist, dann macht das doch die Entwicklung therapeutischer Ansätze auf der Grundlage dieses Wissens sehr schwierig. Sehen Sie nicht das Problem, dass die Schere zwischen Diagnose und Therapie immer weiter aufgeht?

**Carsten Bergmann (Bioscientia)**

Diese therapeutischen Studien beziehen sich im Moment ausschließlich auf die dominanten, auch im adulten Erkrankungsalter auftretenden Zystennieren. Man kann sich vorstellen, dass es auf die rezessiven Erkrankungen, also die Zystennieren und anderen Zilienerkrankungen ausgeweitet wird. Es wird aber vielmehr wichtig sein, dass man den molekularen Basismechanismus begreift, das heißt, dass man – ähnlich wie Herr Ruckes und Herr Meisel das bei den

Tumoren dargestellt haben – ein sauberes Kollektiv hat und die richtigen Patienten richtig therapiert. Vor Jahren hätte man nicht gedacht, dass bei Zystennieren andere Entitäten, andere Mutationen klinisch identisch imponieren können, die aber andere Signalwege betreffen. So gesehen ist es schon wichtig, eine saubere Genotypisierung vorzunehmen.

Meistens lässt sich das schon sehr gut darstellen. Was der Haupterkrankungslokus ist, diese eine Nonsense-Mutation in diesem Gen, wo ich sagte, dieses Polydaktylie-Syndrom mag ursächlich sein – da stimme ich Ihnen zu, dass das eher wissenschaftlichen Charakter hat; das heißt, der Hauptlokus hier war zum Beispiel das ALMS1-Gen. Das ist das, was ich den Patienten in der Beratung mitgeben würde. Das andere, wo ich noch nichts genauer sagen kann, ob es etwas ist oder nicht, würde ich eher ausklammern. Das ist auch immer abhängig davon, was die Leute wissen möchten und wie der Hintergrund ist.

#### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Ich habe noch zwei kurze Fragen. Frau Hofmann, Sie hatten erwähnt, dass bei der Analyse fötaler DNA zurzeit nur die Analyse der väterlichen DNA möglich ist. Ich habe gelesen, dass Sie auch quantitative Analysen machen können, die es erlauben zu schauen, was ich an mütterlichen Beiträgen habe, aber vielleicht habe ich das auch missverstanden.

Meine nächste Frage an Frau Victor. Wie schätzen Sie die Möglichkeit ein, auch bei komplexen Erkrankungen, also zum Beispiel Arteriosklerose, auf absehbare Zeit aussagekräftige Biomarker zu finden, die eine Risikoprädiktion erlauben oder Ansatzpunkte für Therapien sein können?

#### **Wera Hofmann (Life Codexx AG)**

Ich hatte das Spektrum bei den genetischen Erkrankungen genannt. Es gibt einige Publikatio-

nen für verschiedenste monogenetische Erkrankungen, wie beispielsweise Chorea Huntington oder zystische Fibrose. Da ist es der einfachste Weg, dass man versucht, in dem Gemisch mütterlicher DNA und fetaler DNA das väterliche Allel zu detektieren. Das ist relativ einfach, dafür braucht man kein Next Generation Sequencing.

Ein Problem besteht aber darin, herauszufinden, ob das ungeborene Kind möglicherweise das veränderte mutierte Allel der Mutter geerbt hat. Denn wir können die Probe nicht von der mütterlichen DNA trennen. Das kann man eigentlich nur über Quantifizierung machen. Es gibt eine Erstbeschreibung, die auf der digitalen PCR basiert, wo man die Kopienzahl zählt. Das wurde für die zystische Fibrose beschrieben und war das ehrgeizige Projekt von Dennis Lo. Er hat das gesamte fetale Genom sequenziert und war in der Lage, nicht nur die väterliche Mutation zu beschreiben, sondern über eine Quantifizierung, indem er Haplotypen gebildet hat, herauszufinden, welches Allel in der Probe überrepräsentiert ist. Dann hat er festgestellt, dass das überrepräsentierte Allel das gesunde Allel ist. Daraufhin konnte er schlussfolgern, dass das Kind auch an einer Beta-Thalassämie in der schweren Form nicht erkranken würde.

#### **Anja Victor (Merck KGaA)**

Ich bin nicht sehr optimistisch, dass in näherer Zeit eine genauere Risikoabschätzung bei den komplexen Erkrankungen aufgrund von genetischer Prädisposition erfolgen kann, denn es spielt vieles zusammen: die einzelnen genetischen Loci, die Umwelt und immer auch ein Zufallsfaktor. Wenn man Träger eines Risikoallels ist, dann müssen noch andere Faktoren dazu spielen oder auch Zufälle, dass etwas mutiert und schiefeht. Das wird nicht so einfach aufzuklären zu sein. Selbst wenn die Statistik tolle Modelle entwickeln kann, werden sie nicht so genau und so definitiv sein können, dass man sagen kann, ein Patient, der diesen Locus und diese Genetik aufweist, wird mit so und so viel

Prozent erkranken. Das glaube ich nicht, wobei ich nicht sagen kann, was in fünfzig Jahren sein wird.

Ansatzpunkte für Therapien sehe ich schon eher, denn man kann sich kleinere Bereiche herausgreifen, die man versteht. Wenn man dort ansetzt, kann es zu einer Therapieentwicklung kommen. Dafür braucht man nicht das gesamte Bild. Aber dazu kann Ihnen ein Mediziner Genaueres aussagen.

### **Jens Reich (Deutscher Ethikrat)**

Frau Hofmann, wie lange dauert es von der Blutabnahme bis zum Ergebnis? Die andere Frage ist: Ich bin verwirrt; Sie bieten den Test nur für diejenigen Trisomien an, 21, die vom Vater ausgehen? Die häufigsten sind doch die, die von der Mutter ausgehen. Das müssten Sie noch einmal kurz erklären.

### **Wera Hofmann (Life Codexx AG)**

Herr Reich, da haben wir uns missverstanden. Natürlich nicht, das bezog sich auf die Einzelgenerkrankungen. Mit der Next-Generation-Sequencing-Methode erfassen wir völlig randomisiert die gesamten Sequenzier-Reads unabhängig vom Vater und der Mutter. Das spielt bei dieser Analyse keine Rolle. Ich gebe Ihnen recht, natürlich ist die Trisomie 21 mütterlich bedingt.

Zur Zeit der Analyse: Wir geben hier zehn Arbeitstage an.

### **Jens Reich (Deutscher Ethikrat)**

Das ist natürlich ein Unterschied zur Amniozentese, da kann man fast am selben Tag das Ergebnis haben. Das geht jedenfalls schnell.

### **Wera Hofmann (Life Codexx AG)**

Zumindest beim PCR-Schnelltest und bei der FISH-Analyse ist innerhalb weniger Stunden bzw. am nächsten Tag eine Diagnostik möglich.

## **Schlusswort und Verabschiedung**

### **Regine Kollek (Deutscher Ethikrat)**

Damit sind wir am Ende. Für mich war dies ein äußerst informativer Tag und ich glaube, ich spreche hier für alle Kollegen und Kolleginnen. Sie haben uns viel Material geliefert, das der Ethikrat bei seinen Beratungen berücksichtigen und reflektieren wird, ebenso wie die Fragen, die sich daraus ergeben haben.

Ich hoffe, dass alle noch zur Verfügung stehen, wenn vielleicht noch weitere Fragen auftauchen und sich der Ethikrat noch einmal an Sie wenden möchte. Jetzt müssen wir das erst einmal sacken lassen und verarbeiten. Sie können sicher sein, dass alles bei der Beratung der Problematik berücksichtigt wird. Noch einmal vielen Dank an Sie alle.

(Applaus)

Damit kann ich Sie nur für verabschieden und viel Erfolg bei Ihrer weiteren Arbeit und unserer wünschen.