

# BioTechnologie Kursbuch № 35



## **DAS JAHRBUCH**

**Die deutsche Biotech-Branche 2021**

**Jetzt Biotechnologie auf den Acker!**

**Digitaler Umbruch bei Patientendaten**

**Gesetz soll Datenflut nutzbar machen**

**genom.de – spät oder zu spät?**

**Biowasserstoff: Grüner Aufsteiger**

**Bioökonomie heute – und in Zukunft?**

**Arzneimittel zur Pandemievorsorge**

**Friedensbrücke Bioökonomie**

**Kein Durchblick beim Bioplastik**

**Multimedial: Bioraffinerien**

**Neue Videos: Biopioniere**

ISBN 978-3-928383-84-4 | 30 € | 33 SFr.

# Genom.de – spät oder zu spät?

Als 21. EU-Mitgliedstaat und Nachzügler hat sich Deutschland erst im Januar 2020 der EU-Initiative „1+ Million Genomes (1+MG)“ angeschlossen. Zwei Jahre später startete das BMBF das Projekt genomDE mit dem Ziel, Versorgungs- und Forschungsanstrengungen für eine genomorientierte Medizin zu koordinieren.

von **Prof. em. Dr. Hans Lehrach, Prof. em. Dr. Thomas Meitinger**  
und **Dr. Jens Wiehler**

Informationen über den genetischen Hintergrund von Populationen und Individuen gelten als elementarer Baustein für eine verbesserte Gesundheitsversorgung und sind längst Motor eines rasant wachsenden Wirtschaftszweigs. Im Januar 2022 fand die 40<sup>th</sup> Annual J.P. Morgan Health Care Conference statt, diesmal virtuell. Für den CEO von Illumina, Francis deSouza, war „record“ das dominante Wort: 39% Umsatzwachstum im Jahr 2021, 45% Wachstum im Markt genetischer Erkrankungen, Rekordumsätze überall, und das soll so bleiben.

Kontrastprogramm dagegen beim 1+MG-Nachzügler Deutschland: Auf der Webseite der deutschen Gesundheitsstudie NAKO ([www.nako.de](http://www.nako.de)) erhält man auf die Suchanfrage „Genom“ die aufschlussreiche Antwort „Wir konnten keine Ergebnisse zu Ihrer Suche finden!“ Wegen fehlender Fördermittel wurde tatsächlich bisher kein einziges Genom in dieser Studie sequenziert. Die zwischen 2014 und 2019 erhobenen Proben von mehr als 200.000 zufällig ausgewählten, umfänglich untersuchten und befragten Bürgern sollten laut damaligem Projektantrag aber eigentlich dazu dienen, „den Ursachen für die Entstehung von Volkskrankheiten (...) auf den Grund zu gehen.“ Dabei ist längst die Erkenntnis gewachsen, dass Genomvarianz nur eines der Puzzleteile liefern kann auf dem Weg zum molekularen Verständnis von Gesundheit und Krankheit.

## Die deutsche Genomlücke

Zur Gesamtschau gehören umfassende Daten von zellulären Komponenten zu unterschiedlichen Zeiten und in unterschiedlichen Geweben. Neben Transkriptomen, Proteomen und weiteren Omics-Ebenen kommt dem Genom allerdings

eine Sonderrolle zu. Als gut zugänglicher und stabiler Analyt, mit seiner Konstanz und den damit verbundenen Folgen für die Kausalitätsbegründung, ist und bleibt die DNA-Sequenz von zentraler Bedeutung.

Bei häufigen Erkrankungen wie etwa koronarer Herzerkrankung oder Diabetes bilden Genomdaten deswegen die Grundlage für die weiteren Ebenen der molekularen Analyse. Das Gleiche gilt für tausende – in Summe gar nicht seltenen – sogenannte seltene Erkrankungen, bei denen in der übergroßen Mehrzahl eine einzige genetische Variante hinreichend ist, um den Krankheitsverlauf auszulösen.

Bei den zwar zahlreichen international beachteten Publikationen aus Deutschland rund um genomische beziehungsweise personalisierte Medizin bleibt es in Ermangelung einer etablierten Genomik-Infrastruktur in aller Regel dann doch bei Sekundärliteratur. Ein ähnliches Bild zeigt sich in der Onkogenomik, obwohl bei den Krebserkrankungen Sequenzdaten inzwischen umfassend für Prävention, Diagnostik und Verlauf genutzt werden. Mit seiner weiten Verbreitung bei genomischer Vielfalt und entsprechend hohem Analysebedarf wird Krebs die medizinische Anwendung von Sequenzdaten in Zukunft weiter dominieren. Motivierend genug für Illumina, 2020 für ca. 8 Mrd. US-Dollar den Kauf der Firma GRAIL bekanntzugeben, deren Geschäftsmodell die Krebsdiagnostik in nicht-invasiven Blutproben ist. Diese Übernahme ist von den Regulierungsbehörden in den USA und der EU wegen Verdachts auf Marktbeherrschung übrigens weiterhin noch nicht genehmigt.

Mit einem Bevölkerungsanteil von 15% in Europa entfällt auf Deutschland im „1+ Million Genomes“-Projekt eine Zahl von ca. 150.000 Genomen. Alle drei Felder zusammengenommen – häufige Erkrankungen, seltene Erkrankungen und Krebs – erreicht die Anzahl bisher sequenzierter Genome aus Deutschland noch nicht einmal die Schwelle von 2%, während Länder wie Großbritannien, die Niederlande, Finnland oder Estland ihre proportionalen Anteile mit hohem Eigeninteresse längst erfüllt haben.

## Deutschland hält sich raus

Warum ist Deutschland, ein Land der Forscher und Erfinder und Exportnation mit zudem dringendem Handlungsbedarf im Gesundheitswesen bei alternder Gesellschaft ein genomisches Entwicklungsland? Genetische Forschung im Nachkriegsdeutschland stand mit Recht unter strengster Beobachtung, nachdem deren Repräsentanten in der Zeit des Nationalsozialismus maßgeblich zum Zivilisationsbruch beigetragen hatten. Damit verknüpft kam es zu einer breiten Ablehnung gentechnischer Verfahren in der Bundesrepublik und dem Ausweichen einer methodisch genetisch orientierten Industrie vor allem in die USA. Die damit zusammenhängende zögerliche Förderung genomischer Forschung in Deutschland war und ist nicht selten versehen mit der Sichtweise, dass Deutschland lieber in „intelligente“ Forschung über die bekannten vier Buchstaben hinaus investieren sollte. Die Folge ist ein Phänomen, das man mit



### Prof. em. Dr. Hans Lehrach

Direktor emeritus am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin, Gründer von Alacris Theranostics

#### Warum halten Sie das „Datenschutz-Argument“ für vorgeschoben?

„Wir müssen uns entscheiden, ob wir primär Daten oder Menschen schützen wollen. Ziele, die oft als Begründung für eine strenge Auslegung des Datenschutzes bei Gesundheitsdaten angeführt werden, könnten wahrscheinlich besser durch entsprechende Gesetze erreicht werden, ohne die optimale Prävention und Therapie für den Einzelnen und den medizinischen Fortschritt für alle zu gefährden. Ist es wirklich unser oberstes Ziel, informationell intakt begraben zu werden?“

„genomischem Eskapismus“ bezeichnen könnte: Ein Realitätsverlust in Bezug auf die Notwendigkeit, bei einer wichtigen Kulturtechnik gestaltend beteiligt zu sein, statt Reagenzien, Methoden und Geräte, zusammen mit wissenschaftlichen Konzepten, Daten und Lizenzen weitgehend aus anderen Ländern zu beziehen. Inzwischen haben sich die Zeiten jedoch geändert und sogar in der Partei der Grünen wird die gentechnische Meisterleistung der mRNA-Impfstoffentwicklung gefeiert. Auf der Agenda fast aller Universitätsklinika in Deutschland steht die Genomische Medizin ganz vorne, inzwischen unter dem Namen Personalisierte Medizin bekannt und konzeptionell erweitert. Der rechte Zeitpunkt also, um den Rückstand wieder gutzumachen. Gäbe es nicht eine zusätzliche Hürde, die einer Aufholaktion im Wege steht: der Umgang in Deutschland mit dem Thema Datenschutz.

## Datenschutz gut für Gesunde

Genomdaten gelten datenschutzrechtlich als hochsensibel. Sie unterliegen deshalb einem besonderen Schutz und besonderen Regeln zur Erhebung und Verarbeitung. Die Techniken zur Gewährleistung der Sicherheit sind zwar etabliert. Datenschutz in seiner jetzigen Form und Handhabung steht in unserem Land dennoch oft in Konflikt mit medizinischen Erfordernissen, sowohl direkt bei der optimalen Diagnose und Behandlung einzelner Patienten als auch hinsichtlich kollektiver Effekte von Datenverfügbarkeit. „Informationelle Intaktheit“ scheint

Beziehungsstatus kompliziert:  
Schematische Darstellung der  
Signalwege in Computermo-  
dellen des einzelnen Tumors



Abb.: Alacris Theranostics GmbH

in Deutschland höher bewertet zu sein als „Gesundheit und Überleben“. Die übergeordnet zugrunde liegende DSGVO ist jedoch ein Europäisches Gesetz, auf dessen Grundlage auch Skandinavien, Balten und die inzwischen aus der EU-ausgetretenen Briten beeindruckende nationale Programme zur Genomforschung und -medizin erschaffen. Pseudonymisierte Genom- und Gesundheitsdaten von UK Biobank, Genomics England oder FinnGen stehen ausgewiesenen Wissenschaftlern über Datenportale zur Verfügung und dienen zudem unverblümt einem offensivem Wissenschafts- und Wirtschaftsstandortmarketing.

In Deutschland dagegen führen eine fehlende politische Fokussierung und Sorgen vor Datenmissbrauch zu Verzögerungen bei der Erstellung klarer formaler Voraussetzungen für eine effektive und effiziente Genommedizin. Ein weiterer Aufholbedarf besteht bei Infrastruktur und Prozessen zu deren Integration in den Alltag von Kliniken und Forschungseinrichtungen, unter Einbeziehung statt Überforderung der Belegschaft. Eckpunkte des Datenschutzes sind die informierte Einwilligung der Patienten beziehungsweise Probanden und auf der anderen Seite die Datensicherheit in Bezug auf die eingewilligte Nutzung. Die Einwilligungserklärungen für die Datennutzung von Genomsequenzen sind projektspezifisch und daher bereits divers. Der von der DSGVO geforderte Spagat zwischen Vollständigkeit und Präzision einerseits, sowie Verständlichkeit und leicht zugänglicher Form andererseits, findet in Deutschland eine Schwerpunktsetzung bei Ersterem. Kein Wunder, denn die Erstellung erfolgt durch Datenschutzverantwortliche und Experten mit hohem Absicherungsbedürfnis und Fachwissen, resultierend in langen und für ungeübte wie fortgeschrittene Leser gleichermaßen unzumutbaren Texten. Bereits das Konzept der „Pseudonymisierung“ an sich kann Patienten überfordern. Und die Materie verhält sich auch für Experten unvorhersehbar, beispielsweise wird selbst der von der Medizin-Informatik-Initiative in jahrelanger Arbeit mit den Datenschutzbehörden aller Länder und des Bundes schwer erkämpfte und gefeierte „Broad Consent“ vom maßgeblichen European Data Protection Board edpb grundsätzlich in Frage gestellt.

Die Gestaltung von Rechtsrahmen und informierter Einwilligung sollte sich dabei an konkreten und realen Fällen orientieren, wie: Was passiert im Krankenhaus, wenn eine Genomsequenz im Rahmen der Behandlung erforderlich wird und der behandelnde Arzt die Sequenz in einem Forschungsprojekt einbringen will, um anderen Patienten mit einer gleichen oder ähnlichen Krankheit zu helfen?

Zum zweiten Eckpunkt Datensicherheit: Die Analyse von Genomsequenzen erfordert aus technischen Gründen eine Cloud-Infrastruktur, wie sie einzelne Kliniken oder Forschungsinstitutionen in absehbarer Zeit nicht zur Verfügung stellen können. In Deutschland sind die amerikanischen Internetriesen auch bei Gesundheits- inklusive Genomdaten bereits stark vertreten. Die akademische und klinische Gesundheitsforschung und -versorgung dagegen muss – bei begründeten und unbegründeten Vorbehalten gegenüber AWS, Microsoft und Google – aufgrund von Förderwesen, Datenschutzbedenken und fehlender Infrastrukturförderung weiter auf lokale Insellösungen setzen – ineffizient, unflexibel, isoliert und teilweise unsicher. Der bürokratische EU-Rettungsakt

Abb.: Helmholtzzentrum München (HZMGU)



### **Prof. em. Dr. Thomas Meitinger**

ehemaliger Leiter des Instituts für Humangenetik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

**Sie suchen nach einer einzigen Genvariante bei monogenen Erkrankungen und untersuchen dazu ein Genom mit drei Milliarden Basen. Wie passt das zur Maxime der „Datensparsamkeit“ ?**

„Von der Sparsamkeit ist es oft nicht weit zum Geiz, und der gehört zu den Todsünden. Sowohl in der Onkologie als auch bei den seltenen Erkrankungen beträgt der Suchraum für potentiell pathogene Varianten in den meisten Fällen mehr als ein Prozent der Gesamtsequenz. Es ist deshalb meist auch ökonomisch sparsamer, eine Gesamtsequenz zu untersuchen.“

Gaia-X steckt in den Kinderschuhen. Ein Aufbau leistungsfähiger deutscher Gesundheitsdaten-Cloud-Dienstleister, privatwirtschaftlich und im öffentlich-rechtlichen Bereich, benötigt kräftigen politischen Rückenwind.

## Omics-Medizin lohnt sich

Wir sind alle verschieden. Wir haben verschiedene „Ome“, verschiedenes Verhalten, verschiedene Krankheitsgeschichten und oft (subtil) molekular verschiedene Krankheiten gleichen Phänotyps. Es ist daher wenig erstaunlich, dass Menschen oft sehr unterschiedlich auf die gleiche Therapie reagieren, mit hoher Todeszahl durch Arzneimittelnebenwirkungen und geschätzten Gesundheitskosten von täglich ungefähr 3,7 Mrd. Euro in Europa für die Überlebenden. Genomics und im weiteren Sinn Omics im Verbund mit Digitalisierung eröffnen dagegen die Möglichkeit, Prävention und Behandlung weit besser – und damit langfristig kostengünstiger – auf die Situation beim einzelnen Patienten anzupassen. Die große Herausforderung bei der Digitalisierung im Gesundheitssystem besteht in der digitalen Erfassung des Verlaufs von Beschwerden, Diagnosen und Behandlungen. DNA-, RNA- und Protein-Sequenzen lassen sich dagegen buchstäblich an den Fingern abzählen und gehören deshalb zu den Vorreitern bei allen Bemühungen zur Digitalisierung des Gesundheitssystems. Generierung,

### Autorenkontakt

(auch Literaturverzeichnis dort zu beziehen):  
Dr. Jens Wiehler, Geschäftsführer DigiMed  
Bayern Konsortium  
E-Mail: [info@digimed-bayern.de](mailto:info@digimed-bayern.de);  
[wiehler@bio-m.org](mailto:wiehler@bio-m.org)  
c/o Bio<sup>M</sup> Biotech Cluster  
Development GmbH,  
Am Klopferspitz 19a, IZB-West  
D-82152 Martinsried

## Sequenzierung - in Europa

In einer der aktuellsten, empirischen Untersuchungen zu Sequenzierkapazitäten in Europa aus dem Jahr 2020\* beschreiben die Autoren, dass sie damals etwa 83 Institutionen in 23 EU-Mitgliedstaaten identifizieren konnten, die einen Schwerpunkt in der Humangenomsequenzierung aufweisen. Von diesen nahm rund die Hälfte an einer eingehenden Befragung zu Infrastruktur, verwendeten Geräten, Personalressourcen, verfügbaren Sequenzierkapazitäten sowie deren konkrete Auslastung und zukünftige Planungen teil.

Die Autoren fanden, dass die in der Umfrage teilnehmenden Institutionen (zwei davon waren Unternehmen, der Rest öffentliche Einrichtungen oder Non-Profit-Organisationen) in Summe eine Zahl von ca. 162.000 Whole Genome Sequences (WGS) von Individuen seit den 1990er Jahren erhoben haben sowie rund 155.000 Whole Exome Sequences (WES). Auf die zukünftige Steigerung der Kapazitäten bezogen, gaben die Einrichtungen an, in nächster Zeit die Kapazitäten um gut 50% steigern zu wollen, zugleich aber auch, dass die maschinelle Auslastung nicht das Problem sei, sondern die personelle Ausstattung, die Sequenzierer auch in Volllast einsetzen zu können. Eine unter dieser Voraussetzung wohl als theoretisch anzusehende jährlich mögliche WGS-Kapazität von rund 300.000 Genomen wäre nach dieser Studie zumindest von der Gerätschaft her denkbar.

Die europäische Initiative „1+ Million Genomes“ aus dem Jahr 2018, die mittlerweile von 24 europäischen Ländern unterstützt wird (Frankreich, Schweiz und Irland sind Beobachter), will die millionste Sequenz noch zum Ende 2022 abschließen, ob das gelingt, bleibt abzuwarten.

\* Front. Genet., 06 May 2020 | <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00303>

Speicherung und Analysen der Daten sind kostenintensiv. Diesen teuren Rohstoff ausschließlich auf dem Weltmarkt einzukaufen, widerspricht allen Prinzipien nachhaltigen Wirtschaftens.

## Deutschland kann Genom

Deutschland hat gute Grundvoraussetzungen, sich aus der Rückständigkeit herauszuarbeiten. Benötigt werden ein politisch klar formulierter Wille und ein Miteinander von Politik, Gesundheitssystem, Wissenschaft, Bevölkerung, akademischen Zentren und wirtschaftlichen Dienstleistern. Konkrete Ansatzpunkte wären:

- GenomDE muss offen(siv) kommunizieren und mit allen wichtigen Akteuren, Strukturen und Projekten abgestimmt sein. Dies ist bisher nur begrenzt wahrnehmbar.
- Die NAKO und nationale Gesundheitsstudien in den drei Bereichen „häufige Erkrankungen, seltene Erkrankungen und Krebs“ müssen umfangreich Genomdaten und weitere innovative Omics-Datensätze zur Verfügung stellen und brauchen dafür entsprechend geförderte Projekte.
- Dokumente, Informationen und Prozesse zu Einwilligungen sollten bundesweit besser synchronisiert bis standardisiert werden, beispielsweise mit einem „Genomkonsent“. Tendenziell werden offenere Formen des Konsents benötigt, wie sie in Personal-Genome-Projekten in den USA, Kanada, Großbritannien und Österreich gezielt entwickelt werden.
- Die elektronische Patientenakte (ePA) kann perspektivisch von Patienten, Probanden, behandelnden Ärzten und Forschern für Einwilligung, Datenverwaltung und -zugang genutzt werden. Ein Pilot im Rahmen eines nationalen Gesundheitsprojektes könnte dies voranbringen.
- Kliniken und Forschungszentren benötigen für gemeinschaftliche Verarbeitung von Forschungsdaten Zugang auf sichere, leistungsfähige und effiziente öffentliche und privatwirtschaftliche Cloud-Infrastrukturen. Dies ist förderseitig sicherzustellen.
- Das öffentliche Gesundheitssystem kann Genomprojekte nicht fördern, wenn es mit den Daten letztendlich kein Geld sparen und/oder verdienen kann. Der Return on Investment sollte planerisch berechnet, konzeptionell optimiert sowie in der Umsetzung sichergestellt werden.
- Die genomorientierte Medizin braucht mehr öffentlichen Diskurs. Neben konzertierten Diskussions- und Informationsmaßnahmen ist eine Diskussion über Entschädigungs- und Privilegierungsmechanismen für Patienten und Probanden, die Forschungsdaten zur Verfügung stellen, überfällig.
- Im Patienteninteresse sollten Erstattungs- und Fördermechanismen allen genommedizinischen Dienstleistern unabhängig von ihrer Organisationsform offenstehen. Entscheidend sollte eine optimale Qualität zu kompetitiven Kosten sein. Vom Wettbewerb abgeschirmte „Closed-shop-Strukturen“ (siehe Staatsmonopole) sind zu vermeiden. Ein konstruktives Miteinander privatwirtschaftlicher und öffentlicher Anbieter ist gezielt zu diskutieren und zu regeln. ○

Abb.: Bio<sup>M</sup> GmbH



### Dr. Jens Wiehler

Geschäftsführer des Forschungsprojekts „DigiMed Bayern“ bei Bio<sup>M</sup> GmbH

#### Wofür braucht es überhaupt Genome in der Medizin?

„Der Mensch, ja bereits jede einzelne seiner etwa 40 Billionen Zellen, ist ein unglaublich komplexes System mit einer enormen Vielzahl interagierender Komponenten. Die große Herausforderung für deren Modellierung und gerichtetes Eingreifen zeigt sich beim Krebs, aber auch bei chronischen, immunologischen und seltenen Erkrankungen. Die Medizin der Zukunft wird wesentlich auf hochdimensionalen Informationen, digitaler Verarbeitung und Personalisierung beruhen. Genome sind dabei ein elementarer, hervorragend zugänglicher Puzzlestein.“