

„Man sollte sich von dem Gedanken lösen, dass unser GENOM uns allein gehört“

Einblick in die menschlichen Chromosomenpaare: Die genomDE-Initiative setzt sich für die Erhebung und digitale Speicherung des Erbguts der deutschen Bevölkerung ein

In Deutschland ist eine zentrale Genomdatenbank geplant. Sie soll in erster Linie der Erforschung von seltenen Erkrankungen dienen. Der Humangenetiker Hans-Hilger Ropers erklärt, was von dem Projekt „genomDE“ erwartet wird und warum Teilnehmer keine Angst beim Datenschutz haben sollten.

VON NORBERT LOSSAU

WELT: In China wird eine riesige Datenbank aufgebaut, in der sich bereits die genetischen Profile von mehr als 40 Millionen Menschen befinden sollen. In den USA finanziert der Staat das Projekt „All of us“, bei dem ebenfalls Genomdaten in einer zentralen Datenbank zusammengeführt werden. Und auch in Deutschland ist im Rahmen der sogenannten genomDE-Initiative eine zentrale Genomdatenbank geplant. Liegt die Speicherung von Genomdaten weltweit im Trend? **HANS-HILGER ROPERS:** Diese drei Beispiele lassen sich nicht wirklich miteinander vergleichen. In China geht es erklärtermaßen um eine forensische Nutzung. Allerdings müsste man dazu nicht das gesamte Genom sequenzieren. Um eine Person identifizieren und als Täter überführen zu können, ist es ausreichend, einige Dutzend variable Genomabschnitte zu analysieren. Das ist in der Kriminalistik längst Alltag. Beim All-of-us-Projekt handelt es sich um eine langfristig angelegte Populationsstudie an mehr als einer Million Freiwilligen zur Erforschung der Ursachen von Volkskrankheiten im Rahmen der „Precision Medicine“-Initiative. Neben Lebensstil, ethnischen und anderen Faktoren soll dabei auch das gesamte Genom der Teilnehmer untersucht werden. Das von Gesundheitsminister Spahn geplante genomDE-Projekt zielt indes auf eine Einführung der Genomsequenzierung in die allgemeine Krankenversorgung, um die Diagnose, Prävention und schließlich auch die Therapie genetisch bedingter Krankheiten zu verbessern. Davon werden alle Betroffenen und ihre Familien profitieren.

Blieben wir zunächst bei der forensischen Nutzung von Genomdaten.

In Deutschland ist eine Datenbank geplant, in der das Erbgut der Bevölkerung digital gespeichert wird. Was erhoffen sich Mediziner davon? Und wie gut sind die Daten geschützt?



Zur Person

Hans-Hilger Ropers wurde 1943 in niedersächsischen Steinkirchen geboren. Er studierte Medizin an den Universitäten Freiburg und München, promovierte 1972 und habilitierte sich 1978 in Humangenetik. Ropers forschte zunächst in Freiburg und leitete von 1984 bis 1997 das Institut für Humangenetik an der Universität Nimwegen. 1994 wurde er Professor an der FU Berlin und Direktor am Berliner Max-Planck-Institut für molekulare Genetik. Dort ist er seit 2014 aktiver Direktor emeritus sowie Senior Adviser am Institut für Humangenetik der Universität Mainz.

Wenn in einer solchen Datenbank komplette Genome gespeichert werden, wären doch viele weitere Informationen nutzbar – zum Beispiel Augenfarbe, Haarfarbe, ethnische Merkmale. Um belastbare Aussagen zur ethnischen Herkunft machen zu können, genügt die viel billigere Typisierung einiger Tausend DNA-Marker. Eine aufwändige und vergleichsweise teure Genomsequenzierung ist dafür nicht nötig. Es gibt nur eine forensische Fragestellung, bei der eine Whole-Genome-Sequenzierung (WGS) erforderlich ist – wenn es nämlich darum geht, einen Täter zu überführen, der einen einiigen Zwilling hat. Mit der normalen forensischen Analytik lassen sich einiige Zwillinge nicht voneinander unterscheiden.

Aber ist denn nicht deren gesamtes Erbgut identisch? Eben nicht. Auch nach der Befruchtung kommt es in Embryonen noch zu Mutationen. Um diese winzigen Unterschiede im Erbgut von einiigen Zwillingen zu finden, muss man das gesamte Genom sequenzieren, am besten in verschiedenen Geweben wie Blut oder Speichelzellen. Wenn man sie gefunden hat, kann man anschließend in den DNA-Spuren vom Tatort gezielt danach suchen. Diese Methode ist übrigens erst seit knapp zwei Jahren gerichtlich fest. Den Algorithmus dafür hat mein Kollege Michael Krawczak von der Universität Kiel im Dezember 2018 publiziert.

Aber wenn man ohnehin über große medizinische Genomdatenbanken verfügt, könnte man die doch auch zu forensischen Zwecken nutzen. Das wären dann quasi zwei Fliegen auf einen Streich.

Grundsätzlich ist das natürlich möglich. Die Genomdatenbanken in Island ließe sich zweifelsohne gut dafür nutzen. Es ist aber letztlich eine rechtliche Frage, ob eine Gesellschaft beziehungsweise ein Staat eine solche Nutzung erlaubt. Da wird es unterschiedliche Auffassungen geben. In Deutschland wird Datenschutz so großgeschrieben, dass hierzulande eine gemischte Nutzung solcher Genomdatenbanken undenkbar erscheint.

Manche befürchten, dass gesundheitsrelevante Genomdaten in die Hände von Versicherungen oder Arbeitgebern gelangen und dadurch dem Einzelnen Nachteile entstehen könnten. Mehr als 90 Prozent aller Menschen in Deutschland sind Mitglied der gesetzlichen Krankenversicherung, die individuelle Gesundheitsrisiken nicht in ihren Tarifen berücksichtigt. Private Kranken- und Lebensversicherungen haben hingegen das Recht, vor Vertragsabschluss bekannte Gesundheitsrisiken abzufragen. Andererseits darf der Versicherer laut Gendiagnostikgesetz weder vor noch nach Abschluss des Versicherungsvertrages genetische Untersuchungen verlangen. Und seit Langem gibt es hierzulande eine Selbstverpflichtung der privaten Versicherer, von der Nutzung derartiger Daten bis auf Weiteres abzusehen. Aber auch das Abfragen von Krankheiten und Todesursachen der Großeltern und Eltern liefert letztlich ein genetisches Risikoprofil. Vollständig lösen ließe sich dieses Problem nur, wenn es eine einheitliche kollektive Krankenversicherung gäbe, wie etwa in den Niederlanden und der Schweiz. Das aber steht in Deutschland ja nicht zur Debatte.

Bei genomDE soll es um die Erforschung von seltenen Krankheiten gehen. Wäre es nicht sinnvoller, sich auf die häufigen Krankheiten zu konzentrieren?

Hier liegt ein großes Missverständnis vor. Häufige Krankheiten sind in aller Regel heterogen und hängen von vielen Faktoren ab, genetischen und nicht genetischen, wobei letztere oft überwiegen. Dies erklärt, warum die jahrzehntelange Suche nach diagnostisch brauchbaren DNA-Markern für häufige Krankheiten weitgehend erfolglos geblieben ist, und auch die Genomsequenzierung bei Patienten mit Volkskrankheiten ist daher wenig erfolgversprechend. Die sogenannten seltenen Krankheiten sind letztlich gar nicht selten; in unserer Bevölkerung sind einige Prozent aller Neugeborenen davon betroffen, und die meisten dieser Krankheiten gehen auf einen einzelnen Gendefekt zurück. Aufgrund der enormen

Vielzahl dieser Gendefekte, die sich klinisch oft sehr ähneln, reisen Eltern mit ihren kranken Kindern meist jahrelang von einem Arzt zum anderen, ohne dass die richtige Diagnose gestellt wird und die Kinder adäquat behandelt werden. Abgesehen vom menschlichen Leid entstehen dem Gesundheitssystem an dieser Stelle hohe und letztlich vermeidbare Kosten. Durch die koordinierte Einführung der WGS nach einheitlichen Standards und eine Zusammenführung der Daten in einer zentralen Genomdatenbank werden viele Diagnosen schneller gestellt und viele bislang noch unbekannte Gendefekte aufklärt werden können.

Auch wenn die Zahl von Patienten mit einer seltenen Erkrankung unterschätzt wird, so gibt es doch zweifelslos ohne viel mehr Krebsfälle. Selbstverständlich sind Krebserkrankungen viel häufiger. Jedoch entstehen die allermeisten Tumore ohne erkennbare genetische Prädisposition. Die DNA-Sequenzierung hat hier den Zweck, die Tumore zu klassifizieren, um sie optimal behandeln zu können. Gegen bestimmte Unterformen von Krebs existieren bereits hocheffiziente Antikörper und kleinmolekulare Substanzen, die das Krebswachstum hemmen. Auch neue Ansätze zur Immuntherapie von Krebs basieren auf der Identifikation von mutationsbedingt veränderten Tumorproteinen mithilfe der WGS – ein vielversprechendes Beispiel für die sogenannte individualisierte Krebstherapie.

Beim All-of-us-Projekt geht es aber insbesondere um häufige Krankheiten? Ja, und aufgrund ihrer Häufigkeit wird man solche Krankheiten natürlich auch in einer großen Kohorte von Freiwilligen finden – zum Beispiel Bluthochdruck, Typ 2 Diabetes, Depressionen, Vorhofflimmern, eingeschränkte Nieren- oder Herzfunktion sowie Asthma. Diese und viele andere sind im All-of-us-Projekt aufgelistet. Es handelt sich um eine sogenannte Longitudinalstudie, bei der über einen Zeitraum von zehn Jahren zahlreiche Parameter erfasst werden. Die Genomsequenz ist dabei nur einer. Wenn man aber neue Er-

kenntnisse über die Beziehung zwischen Sequenzvarianten und Krankheiten gewinnen will, ist man besser beraten, sich auf Patienten und Familien mit ausschließlich genetisch bedingten, seltenen Krankheiten zu konzentrieren. Mithilfe der WGS kann man bereits heute bei rund der Hälfte dieser Patienten eine eindeutige Diagnose stellen. Durch Abgleich aller erhobenen Daten dürfte die Erfolgsrate der WGS-gestützten Diagnostik rasch weiter steigen, da oft schon zwei klinisch und genetisch identische Fälle ausreichen, um die Ursache eines seltenen Krankheitsbildes zu finden.

Bei genomDE sollen die Daten pseudonymisiert gespeichert werden. Warum nicht anonymisiert?

Grundlagenforschung lässt sich grundsätzlich auch mit anonymisierten Daten betreiben, solange die klinischen Informationen und die Genomdaten miteinander verbunden bleiben. Doch von den dabei gewonnenen Erkenntnissen würde der betreffende Patient nicht profitieren, da er nicht mehr identifiziert werden könnte. Bei der Suche nach bisher unbekanntem genetischen Ursachen für seltene Krankheiten ist der Abgleich genetischer Varianten und des klinischen Bildes mehrerer Patienten und Familien unentbehrlich. Aus diesem Grund brauchen wir auch unbedingt eine zentrale Datenbank – die übrigens nicht notwendigerweise an einem einzigen Ort untergebracht sein muss, solange die Daten nur so vernetzt und dazu dem Zugriff Unbefugter entzogen sind, als wenn sie sich auf einem einzigen Server befänden. Die Ratsuchenden erwarten, dass sie nach dem Abschluss der Analysen über das Ergebnis informiert werden. Das ist nur bei einer Pseudonymisierung der Daten möglich. Die weitreichenden Bedenken vieler Datenschützer werden übrigens nach meiner Erfahrung von den meisten Ratsuchenden nicht geteilt.

Nach jahrelanger Odyssee vom Krankenhaus zum Krankenhaus geht es ihnen darum, endlich eine richtige Diagnose zu erhalten und zu erfahren, woran sie sind, im Hinblick auf den Krankheitsverlauf, Behandlungsoptionen und die weitere Familienplanung. Auch die praktische Bedeutung unerwünschter Nebenbefunde ist geringer als oft angenommen. Erstens sind diese selten, und zweitens geht jeder diagnostischen WGS eine Beratung voraus, in der vorab anhand von Beispielen geklärt wird, welche unerwarteten Befunde Probanden mitgeteilt bekommen wollen und welche nicht. Überhaupt sollte man sich von dem Gedanken lösen, dass unser Genom uns allein gehört. Wir teilen es zur Hälfte mit unseren Eltern und Kindern und in geringem Umfang mit allen anderen Verwandten.

Haben Sie Ihr Genom sequenzieren lassen?

Ja, ich war sogar einer der ersten Menschen in Deutschland, bei denen eine solche Analyse durchgeführt worden ist. Allerdings habe ich vorher das Einverständnis meiner drei Kinder eingeholt, die ja 50 Prozent ihrer Erbanlagen mit mir teilen. Ausgerechnet meine Tochter, die Ärztin ist, hatte anfänglich Bedenken, weil sie nicht mit den Befunden konfrontiert werden wollte und ich ihr eine absolute Geheimhaltung der Daten nicht garantieren konnte.

Und was haben Sie aus Ihren Genomdaten erfahren?

Nichts, was mich erschreckt hätte. Allerdings bin ich für fünf ernste rezessive Krankheiten mischerbigiger Überträger. Deshalb war es eine gute Entscheidung, nicht eine enge Verwandte zu heiraten. Das wäre mit einem hohen Gesundheitsrisiko für die Nachkommen verbunden gewesen. In Bezug auf Krebs und andere Volkskrankheiten lässt meine Genomsequenz kein signifikant erhöhtes Risiko erkennen. Bezüglich solcher Krankheiten ist der Auswertungsprozess der Genomanalyse ohnehin gering – in vielen Fällen ist da die Familienanamnese sogar aufschlussreicher. Für gesunde Erwachsene mittleren und fortgeschrittenen Alters gibt es keinen Grund, sich vor der Genomsequenzierung zu fürchten. Dass mein Erbgut zwei defekte Kopien des MCR1-Gens enthält, erklärt die Sommersprossen und meine frühere Rothaarigkeit. Ich habe dann auch verstanden, warum ich beim Zahnarzt fast nie eine Spritze brauche. Menschen mit einem MCR1-Defekt sind weniger schmerzempfindlich. Und dabei hatte ich insgeheim immer gedacht, ich sei ein Held.