

genomDE – Plattform für Genomedizin

Prof. Dr. Michael Krawczak

Institut für Medizinische Informatik und Statistik

Christian-Albrechts Universität zu Kiel

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel

TMF e.V. Berlin

Genetik vs. Genomik



Genetik umfasst die Untersuchung **bestimmter, in ihrer Anzahl begrenzter Gene** oder Teile von Genen mit **bekannter Funktion**.

Genomik bezeichnet die Untersuchung der **Gesamtheit aller Gene eines Organismus**, d.h. des sogenannten „**Genoms**“. Mit Hochleistungsrechnern und speziellen mathematischen Techniken (Bioinformatik) werden dabei umfangreiche DNA-Sequenzdaten nach **Veränderungen durchsucht, die sich auf Gesundheit, Krankheit oder Medikamentenansprechen auswirken**.

Medizinische Genetik



WIKIPEDIA
The Free Encyclopedia

Die **medizinische Genetik** ist der Zweig der Medizin, der sich mit der **Diagnose und Behandlung von Erbkrankheiten** befasst. [...] Genetische Medizin ist ein neuerer Begriff für medizinische Genetik.

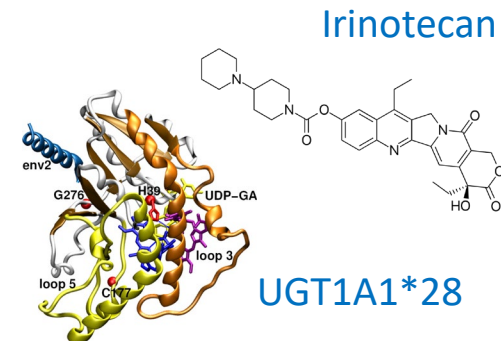
https://en.wikipedia.org/wiki/Medical_genetics



Phenylketonurie

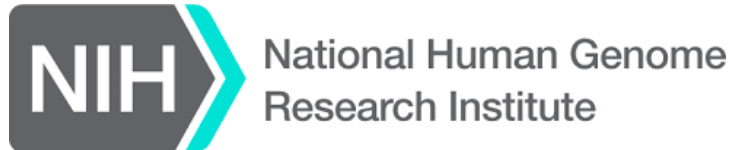


Erblicher Brustkrebs



Darmkrebs

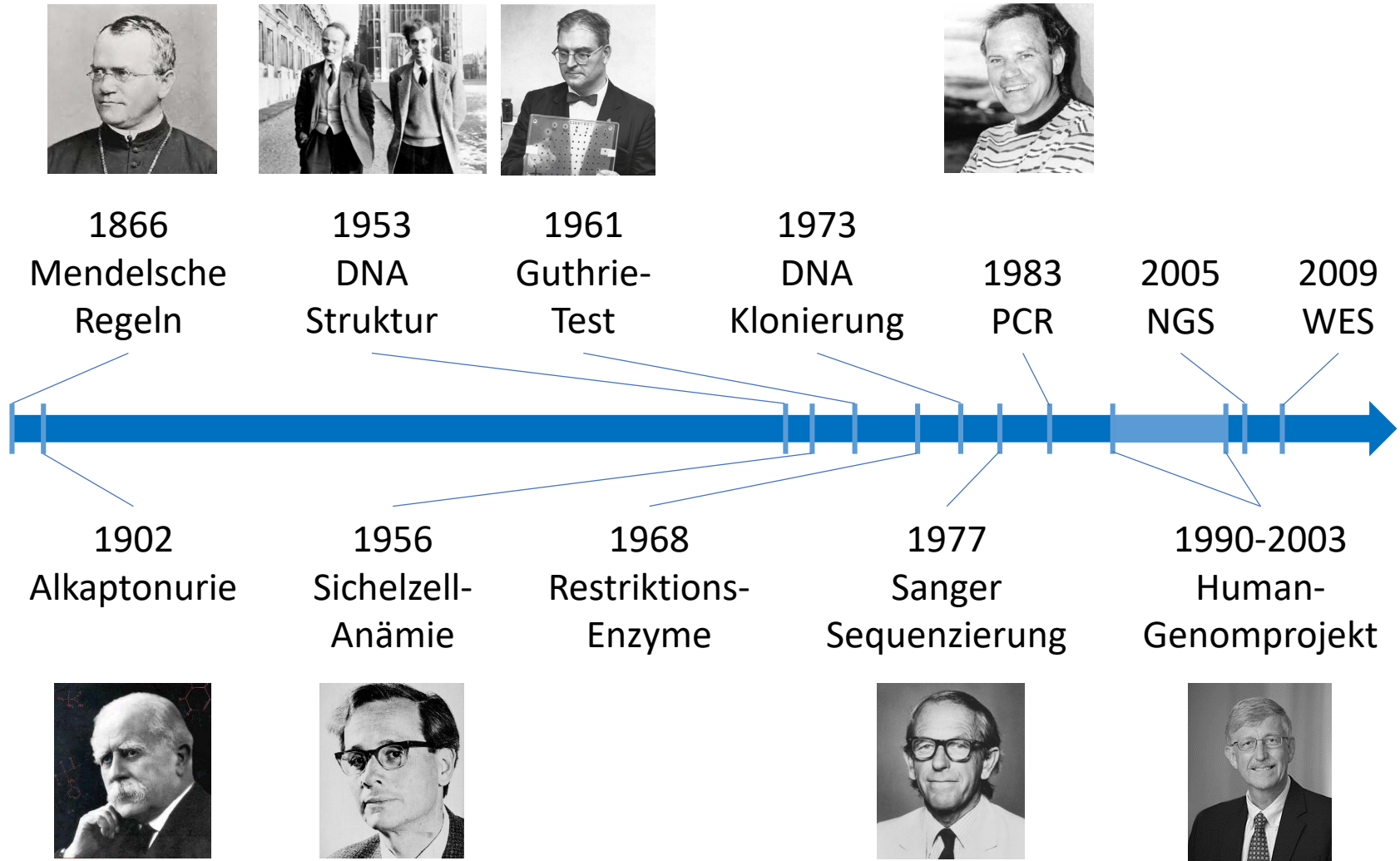
Definition



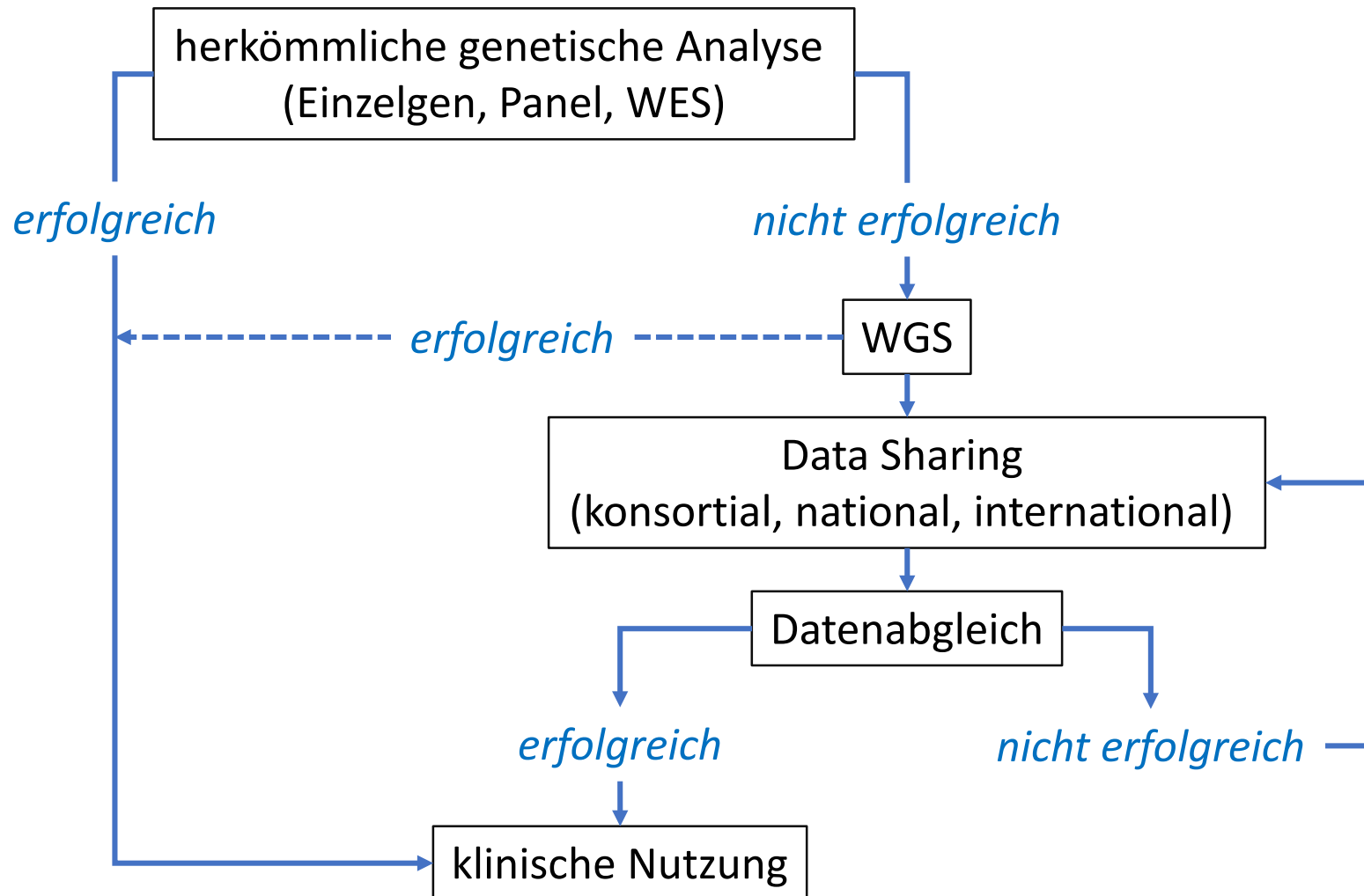
Die **Genommedizin** ist eine aufstrebende medizinische Disziplin, die die **Nutzung genomischer Informationen in der klinischen Versorgung** (z.B. für diagnostische oder therapeutische Entscheidungen) zum Gegenstand hat.

Genommedizin hat bereits große Bedeutung für **Onkologie, Pharmakologie, Seltene Erkrankungen und Infektionskrankheiten**.

Entwicklung



Use Case (generisch)



Medizinische Genomsequenzierung

Bedeutung für Krankenversorgung und Genomforschung



www.kas.de

Genommedizin Deutschland: Ein Plädoyer

VON MICHAEL KRAWCZAK, KIEL; OLAF HORST RIESS, TÜBINGEN;
ROMAN SIDDIQUI, BERLIN UND HANS-HILGER ROPERS, BERLIN

Im internationalen Vergleich hinkt Deutschland bei der Einführung der genombasierten Medizin in unser Gesundheitswesen weit hinterher. Damit sich das ändert, müssten hierzulande gleich einige Weichen umgestellt werden.



Nach Abschluss eines mehrjährigen, wegweisenden Pilotprojekts [1] hat England im letzten Jahr damit begonnen, die Gesamtgenom-Sequenzierung als universellen diagnostischen Test in die routinemäßige Gesundheitsversorgung einzuführen [2]. Andere Länder sind weltweit dabei, diesem Beispiel zu folgen. Als bevölkerungsreiches und wirtschaftlich stärkstes Land Europas kann es sich Deutschland nicht leisten, bei dieser für die Zukunft der Medizin so wichtigen Entwicklung zurückzubleiben.

Die Mahnung, der dadurch drohenden Beeinträchtigung von human genetischer Versorgung und Forschung rasch und entschieden entgegenzutreten, ist Gegenstand eines kürzlich von der Konrad-Adenauer-Stiftung (KAS) vorgelegten Positionspapiers [3]. Flankiert wurde die Initiative der KAS durch einen Workshop vom Mai 2019 in Berlin, der gemeinsam von der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung TMF e.V. und dem Berliner Max-Planck-Institut für Molekulargenetik organisiert wurde [4]. Bei dieser Veranstaltung berichteten Experten aus England, Frankreich, den Niederlanden und Schweden über ihre Erfahrungen mit den medizinischen, technischen, organisatorischen und wirtschaftlichen Aspekten der genombasierten Medizin. Der vorliegende Essay greift die zentralen Anliegen des KAS-Positionspapiers und des TMF-Workshops auf und leitet daraus ein Plädoyer für die Etablierung einer „Genommedizin Deutschland“ ab.

Genommedizin: Eine Begriffsbestimmung

Es gibt kaum eine andere Technologie, deren Kosteneffizienz sich so rasant entwickelt hat, wie die DNA-Sequenzierung. Während zu Zeiten des humanen Genomprojekts gegen Ende des vergangenen Jahrzehnts die Bestimmung eines einzelnen Nukleotids noch mit rund einem Euro zu Buche schlug, bewegen sich die Kosten dafür heute im Bereich von Bruchteilen eines Cents: Das sprichwörtliche 1.000-Dollar-Genom (rund drei Milliarden Nukleotide umfassend) ist längst in greifbare Nähe gerückt. Dieser Preisverfall – verbunden mit der immer einfacher gewordenen Handhabung der erforderlichen Labor- und Datenanalysetechnik – hat nicht nur der human genetischen Forschung einen enormen Auftrieb vermittelt. In wichtigen Bereichen der medizinischen Versorgung spielt die Untersuchung menschlicher Gene beziehungsweise des menschlichen Genoms schon heute eine maßgebliche Rolle, insbesondere bei der Therapieauswahl in der Onkologie und bei der Diagnostik seltener, zumeist pädiatrischer Krankheiten. Auch auf anderen Gebieten sind hochspezifische Versorgungskonzepte im Sinne einer „personalisierten Medizin“ kaum ohne die umfangreiche Einbeziehung genetischer Analysen vorstellbar. Am Ende dieser Entwicklung zeichnen sich innovative Behandlungs-, Diagnose- und Präventionsansätze ab, die sich passend unter dem Begriff „Genommedizin“ zusammenfassen lassen.

Genommedizin in der Onkologie

Bei der Behandlung vieler Krebsarten wird die Auswahl der zum Einsatz kommenden Arzneimittel gezielt auf die genetischen

TMF Workshop

Omics in Medical Research 2nd edition

The workshop will address important topics from omics-based medical research, with a sideways glance at their potential relevance to clinical care. Presentations will highlight the role of omics in cardiovascular disease and oncology in particular, and will also address the emerging use of artificial intelligence in the clinic.

As a special focus, the workshop will take a look at the role of Germany in current international efforts to establish omics-based medical research as a driver of 'next generation medicine' (e.g. Human Cell Atlas, ICGC-ARGO, GA4GH). Distinguished speakers will present the visions underlying these initiatives and examine Germany's readiness to meet the challenges of future medicine.

Since all the above efforts depend upon access to, and use of, high-quality clinical data, the workshop will also explore how systems medicine and bioinformatics may benefit from the 'Medical Informatics Initiative', a recent national funding program by BMBF. More specifically, the workshop will contour the links required between clinical data standards (HL7, LOINC etc.) and the omics world.

The workshop will also address the prerequisites to integrate and responsibly share large amounts of sensitive medical data for research. Since international cooperation is paramount for the translation of basic research into clinical practice, special attention will be paid to the legal framework of collaborative research in genetics and genomics.

Of note, the day after the workshop, the 7th National Biobanking Symposium will take place at the same venue and open under the headline "Fit for purpose – Omics and novel medical models and materials", pinpointing the great demand for high-quality human biomaterial for omics-based research.

Further information:

- Workshop flyer, 2017
www.biobanken.de
- Workshop summary, 2017
www.tmf-ev.de

TMF – Infrastructures for Medical Research

TMF is the umbrella organisation for networked medical research in Germany. It is a platform for interdisciplinary exchange, cross-project and multi-site collaboration – with the aim of identifying and resolving the organisational, legal/ethical and technological issues encountered in today's medical research. It makes a number of resources available free of charge to the general public – such as expert opinions, generic concepts, software applications, checklists, practical guides, training, and consulting services.

www.tmf-ev.de

TMF – Technologie- und Methodenplattform
für die vernetzte medizinische Forschung e.V.

Charlottenstraße 42/Dorotheenstraße
10117 Berlin

Tel.: +49 (30) 22 00 24 70

Fax: +49 (30) 22 00 24 799

info@tmf-ev.de | www.tmf-ev.de | @TMF_ev



TMF – Technology, Methods, and Infrastructure
for Networked Medical Research



TMF Workshop

Omics in Medical Research 2nd edition

December 10, 2018 | Berlin



Plattform zur Medizinischen Genomsequenzierung | genomDE

Kontakt

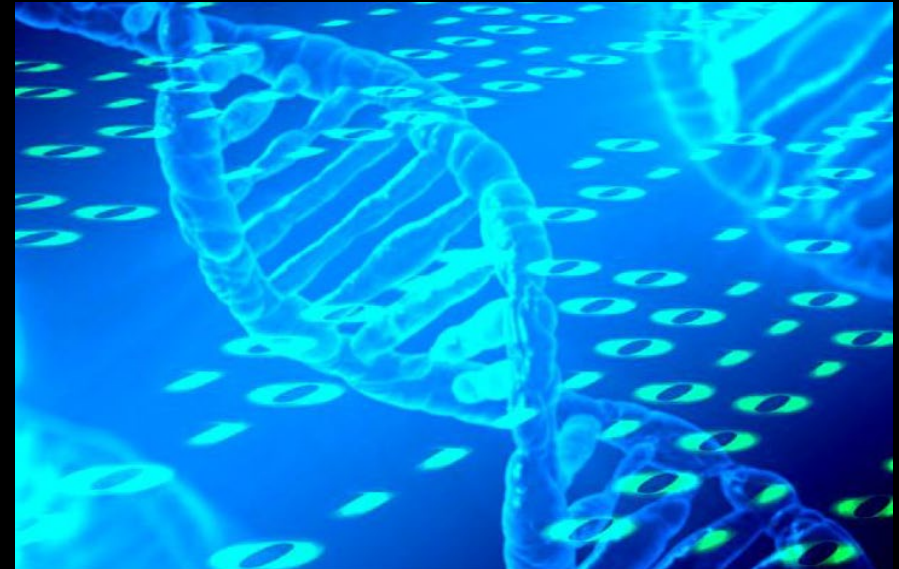
Prof. Dr. med. Olaf Rieß

Institut für Medizinische Genetik
und angewandte Genomik
Universitätsklinikum Tübingen
Tel.: 07071 - 29-76408
E-Mail: olaf.riess@med.uni-tuebingen.de

Sebastian Claudius Semler

TMF e. V. Berlin
Tel.: 030 – 22 00 24 710
E-Mail: sebastian.semmler@tmf-ev.de

**Konzept
für Bundesministerium für Gesundheit**
Berlin, 30. August 2019



genomDE Konzept — RFS REFORM/SC2020/029

Strukturelle Unterstützung für eine nationale Genominitiative des Bundesministeriums für
Gesundheit (genomDE)

AARC Konsortium

— aktualisiert am 27. Mai 2021 —

AARC



Gefördert durch das Programm zur Unterstützung von Strukturreformen (SRSP)
der Europäischen Union und umgesetzt in Zusammenarbeit mit der
Generaldirektion für Unterstützung von Strukturreformen der Europäischen
Kommission (DG REFORM).



30. November 2020

Veranstaltungen BMG

Die deutsche Genominitiative "genomDE"

Die Genomsequenzierung soll in Deutschland in die Regelversorgung eingeführt werden. Die Genominitiative "genomDE" hat das Ziel, klinische, phänotypische und genomische Daten für die Gesundheitsversorgung zu nutzen. Das dabei neu entstehende Wissen fließt in die Forschung ein. Dieses wissensgenerierende Versorgungskonzept soll die Gesundheitsversorgung in Deutschland auf eine neue Stufe heben. Darüber hinaus werden die nationalen Aktivitäten mit der europäischen "1+ Million Genomes" Initiative verknüpft. Beide Initiativen werden für einen gemeinsamen europäischen Datenraum von Bedeutung sein. "genomDE" bettet sich in den Koalitionsvertrag der Bundesregierung, die Hightech-Strategie 2025, die KI Strategie (2018) und das Eckpunktepapier der Datenstrategie (2019) sowie in die umfassenden Digitalisierungsmaßnahmen des Bundesministeriums für Gesundheit ein. Die Genominitiative genomDE wird vorgestellt.

§ 64e - SGB V: Modellvorhaben zur Genomsequenzierung

- Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) schließt bis zum 1. Januar 2023 mit Leistungserbringern [...] einen einheitlichen Vertrag zur **Durchführung eines Modellvorhabens zur umfassenden Diagnostik und Therapiefindung mittels einer Genomsequenzierung bei seltenen und bei onkologischen Erkrankungen** (Laufzeit: mindestens 5 Jahre, bis 2027)
- Modellvorhaben umfasst die [...] zu erbringende **Diagnostik** und eine **personalisierte Therapiefindung** mittels einer Genomsequenzierung bei dem Versicherten
- **Diagnostik- und Therapiefindungsdaten** sind von den Leistungserbringern innerhalb von drei Monaten in einer **Dateninfrastruktur** zu dokumentieren (**Träger: BfArM, Vertrauensstelle: RKI**).

Verkündung: 11.07.2021

Pilotprojekt genomDE

- **Detailkonzeption und pilotartiger Aufbau** einer bundesweiten Plattform zur medizinischen Genomsequenzierung
- im **Zusammenspiel mit den Modellvorhaben** nach §64e SGB V
- Infrastrukturbildung für genomische Medizin zur Ermöglichung der **verstärkten klinische Anwendung der Ganzgenomsequenzierung** (WGS)
- Integration von **Forschung und Patientenversorgung**
- Beitrag zur **qualitätsgesicherten und standardisierten Diagnostik** und **personalisierten Therapiefindung** in ausgewählten Krankheitsbereichen
- zunächst auf **Seltene Erkrankungen und Krebserkrankungen** beschränkt (perspektivische Ausdehnung auf andere Indikationen)

Einreichung: 24.08.2021 (Start: 01.10.2021)

Eckpfeiler (1)



www.nature.com/ehg

ARTICLE OPEN

Check for updates

Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics for rare diseases

Erika Souche¹, Sergi Beltran^{2,3,4}, Erwin Brosens⁵, John W. Belmont⁶, Magdalena Fossum⁷, Olaf Riess⁸, Christian Gillissen⁹, Amin Ardeshirdavani¹⁰, Gunnar Houge¹¹, Marielle van Gijn¹², Jill Clayton-Smith^{13,14}, Matthias Synofzik^{15,16}, Nicole de Leeuw¹⁷, Zandra C. Deans¹⁸, Yasemin Dincer^{19,20}, Sebastian H. Eck²¹, Saskia van der Crabben²², Meena Balasubramanian^{23,24}, Holm Graessner²⁵, Marc Sturm²⁶, Helen Firth²⁶, Alessandra Ferlini²⁷, Rima Nabbut²⁸, Elfride De Baere^{29,30}, Thomas Liehr³¹, Milan Macek³², Gert Matthijs¹, Hans Scheffer³³, Peter Bauer³⁴, Helger G. Yntema^{35,35} and Marjan M. Weiss^{33,35,34}

© The Author(s) 2022

In 2016, guidelines for diagnostic Next Generation Sequencing (NGS) have been published by EuroGentest in order to assist laboratories in the implementation and accreditation of NGS in a diagnostic setting. These guidelines mainly focused on Whole Exome Sequencing (WES) and targeted (gene panels) sequencing detecting small germline variants (Single Nucleotide Variants (SNVs) and insertions/deletions (indels)). Since then, Whole Genome Sequencing (WGS) has been increasingly introduced in the diagnosis of rare diseases as WGS allows the simultaneous detection of SNVs, Structural Variants (SVs) and other types of variants such as repeat expansions. The use of WGS in diagnostics warrants the re-evaluation and update of previously published guidelines. This work was jointly initiated by EuroGentest and the Horizon2020 project Solve-RD. Statements from the 2016 guidelines have been reviewed in the context of WGS and updated where necessary. The aim of these recommendations is primarily to list the points to consider for clinical (laboratory) geneticists, bioinformaticians, and (non-)geneticists, to provide technical advice, aid clinical decision-making and the reporting of the results.

European Journal of Human Genetics; <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01113-x>

INTRODUCTION

EuroGentest is a European initiative, aiming to promoting accurate, reliable and high-quality genetic diagnostics across Europe. Initially funded by the European commission, EuroGentest has been integrated in the European Society of Human Genetics (ESHG) as a working group. In 2016, EuroGentest published guidelines, endorsed by the ESHG, for diagnostic Next

Generation Sequencing (NGS) applications for rare genetic diseases [1]. These previous recommendations focused on Whole Exome Sequencing (WES) and targeted (gene panels) sequencing detecting small germline variants (Single Nucleotide Variants (SNVs) and insertions/deletions (indels)). They consisted of 38 statements dealing with different aspects of diagnostic genome-wide analysis.

¹Center for Human Genetics, KU Leuven, Gasthuisberg, Laboratory for Molecular Diagnosis, Leuven, Belgium. ²CNAG-CRG, Centre for Genomic Regulation (CRG), The Barcelona Institute of Science and Technology, Barcelona, Spain. ³Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain. ⁴Departament de Genètica, Microbiologia i Estadística, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, Spain. ⁵Assoma MC, University Medical Center - Sophia Children's Hospital, Department of Clinical Genetics, Rotterdam, The Netherlands. ⁶Humana, Inc., Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA. ⁷Dept of Pediatric Surgery, Rigshospitalet, Faculty of Health and Medical Sciences, Copenhagen University, Denmark. ⁸Dept. of Women's and Children's health, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. ⁹Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, University of Tübingen, Tübingen, Germany. ¹⁰Department of Human Genetics and Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud University Medical Center, Nijmegen 6525 GA, The Netherlands. ¹¹Agilent Technologies, Diagnostics and Genomics Group, Leuven, Belgium. ¹²Department of Medical Genetics, Harelbeke University Hospital, 5021 Bergen, Norway. ¹³Department of Genetics, University Medical Center Groningen, University Groningen, Groningen, The Netherlands. ¹⁴Manchester Centre for Genomic Medicine, University of Manchester, St Mary's Hospital, Manchester M13 9WL, UK. ¹⁵Division of Evolution and Genomic Sciences School of Biological Sciences University of Manchester, Manchester, UK. ¹⁶Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Tübingen, Germany. ¹⁷German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Tübingen, Germany. ¹⁸Department of Human Genetics, and Donders Center for Cognitive Neuroscience, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands. ¹⁹Genomics Quality Assessment, NHS Lothian, Edinburgh, Scotland. ²⁰Lehrstuhl für Sozialpädiatrie, Technische Universität München, Munich, Germany. ²¹Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MVZ), Martinsried, Germany. ²²MVZ Martinsried GmbH, Martinsried, Germany. ²³Amsterdam University Medical Centers, location AMC, Department of Clinical Genetics, Amsterdam, The Netherlands. ²⁴Highly Specialised Osteogenesis Imperfecta Service and Sheffield Clinical Genetics Service, Sheffield Children's NHS Foundation Trust, Sheffield, UK. ²⁵Department of Oncology & Metabolism, University of Sheffield, Sheffield, UK. ²⁶University Hospital Tübingen, Institute for Medical Genetics and Applied Genomics and Centre for Rare Diseases, Calwerstr. 7, 72076 Tübingen, Germany. ²⁷Dept of Clinical Genetics, Box 134, Cambridge University Hospitals, Cambridge, UK. ²⁸Unit of Medical Genetics, University Hospital & Department of Medical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy. ²⁹Pediatric Neurology, reference centre for rare epilepsies, Hôpital Necker Enfants malades, APHP, Université de Paris, Institut Imagine (INSERM UMR 1163), Paris, France. ³⁰Department of Biomolecular Medicine, Ghent University, Ghent, Belgium. ³¹Center for Medical Genetics, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium. ³²Jena University Hospital, Friedrich-Schiller-University, Institute of Medical Genetics, Jena, Germany. ³³Department of biology and medical genetics, 2nd Faculty of Medicine Charles University and University hospital Motol, Prague, Czechia. ³⁴Radboud university medical center, Department of Human Genetics, P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands. ³⁵CENTOGENE GmbH, Am Strande 7, 18055 Rostock, Germany. ³⁶These authors contributed equally: Helger G. Yntema, Marjan M. Weiss. ³⁷email: janneke.weiss@radboudumc.nl

Received: 23 December 2021 Accepted: 21 April 2022
Published online: 16 May 2022

SPRINGER NATURE

Souche, E., Beltran, S., Brosens, E. *et al.*
Recommendations for whole genome sequencing in
diagnostics for rare diseases. *Eur J Hum Genet* (2022)

Eckpfeiler (2)

1

Einführung der WGS in die Diagnostik zur **relevanten Verbesserung von Qualität, Effizienz oder diagnostischem Ertrag**

2

Durchführung von diagnostischer WGS nur in **akkreditierten Laboren**

8

Ausrichtung diagnostischer WGS auf die **Beantwortung der klinischen Frage**

11

Analyse und Mitteilung **extra-exomischer Varianten** nur, wenn diese (wahrscheinlich) pathogen sind

14

Übermittlung von Varianten an breit zugängliche (förderierte, nationale, internationale) Datenbanken

Eckpfeiler (3)

20

Validierung der Bioinformatik-Pipelines, regelmäßig und bei relevanten Änderungen

25

Sicherstellung der **langfristigen Speicherung aller relevanten Daten**

31

Implementierung eines Protokolls für den **Umgang mit Zusatzfunden**

32

Angebot zur genetischen Beratung und Einholung einer **Einverständniserklärung** vor Durchführung einer diagnostischen WGS

36

Forschungsnutzung diagnostischer WGS-Daten nur mit angemessener informierter Einwilligung der Betroffenen

Arbeitsgruppen

AG0 (Projektkoordination TMF)

AG1 (Versorgungsintegration)

AG2 (Sequenzierung)

AG3 (Informatik)

Architektur der Dateninfrastruktur (in geplanter Kooperation mit: BfArM, RKI),
Datenstandards, [Datenschutz und Datensicherheit](#), Datenanalyse, internationale
Vernetzung (1+MG, EU Health Data Space etc.)

AG4 (Governance)

Plattform-Management, Data Governance, ELSI

AG5 (Outreach)

AG6 (Bioinformatik)

Genetik und Krankheit: Versorgung und Forschung Hand in Hand

**genomDE-Symposium
am 7. Juli 2022**

9:00 bis 18:00 Uhr
Tagesveranstaltung in Präsenz

Berlin | af Auditorium Friedrichstraße,
Friedrichstraße 180, 10117 Berlin





Klausurtagung genomDE-Steuerungsgremium, Potsdam, 20.-21.10.2022