

**Strategie für den Auf- und Ausbau einer
Nationalen Infrastruktur für Hochdurchsatz-Sequenzierung
(Next Generation Sequencing, NGS)**

Dieses Dokument wurde von den Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Infrastrukturen in den Lebenswissenschaften“ des Forums Gesundheitsforschung erarbeitet, unterstützt durch die Geschäftsstelle des Forums. Nach abschließender Beratung und Beschluss hat das Forum Gesundheitsforschung dieses Dokument dem Bundesministerium für Bildung und Forschung am 16.11.2016 als Empfehlung übergeben.

Zusammenfassung

Die Medizin der Zukunft wird eine personalisierte Medizin sein. Maßgeschneiderte Prävention, Diagnostik und Therapie können Realität werden. Unabdingbare Basis dafür sind Next-Generation-Sequencing-Technologien (NGS). NGS-Technologien sind in Deutschland zur Zeit nicht auf internationalem Top-Niveau und es fehlt eine koordinierende Struktur. Die Nutzung der vorhandenen Ressourcen ist stark von individuellen Interessen und lokalen Gegebenheiten geprägt. Eine international kompetitive Forschung zum Wohle von Patienten ist so nicht durchführbar. Es besteht die Gefahr, dass Deutschland international abgehängt wird. Es bedarf daher eines Paradigmenwechsels in der Etablierung und Nutzung der NGS-Infrastrukturen.

Die AG Infrastrukturen in den Lebenswissenschaften des Forums Gesundheitsforschung empfiehlt den Aufbau eines Infrastrukturnetzwerkes NGS-Technologien in Deutschland. Angesichts des wachsenden Bedarfs in der medizinischen Forschung und der hohen technischen Entwicklungsdynamik sollen innovative Hochdurchsatzverfahren in einem Netzwerk verteilter, unterschiedlich fokussierter Zentren („Hubs“) angeboten werden. Dabei geht es nicht nur um ein Programm zur Geräteausstattung. Vielmehr muss das Netzwerk, für alle zugänglich, Unterstützung und Beratung im Vorfeld und Nachgang der eigentlichen Sequenzierleistung anbieten. Nur so kann die erforderliche Qualität gesichert werden und ein Mehrwert zu den heute bereits bestehenden Strukturen erzielt werden.

Dafür sollen die in Deutschland aktuell vorhandenen Expertisen und Ressourcen gebündelt, koordiniert und dem gesteigerten Bedarf angepasst werden. Die Einbeziehung eventueller ausländischer Kapazitäten oder Angebote ist hierbei organisatorisch nicht sinnvoll, datenschutzrechtlich problematisch und hinsichtlich der internationalen Wettbewerbsfähigkeit nicht wünschenswert. Organisatorisch könnten sich etwa fünf in einem streng wettbewerblichen Auswahlverfahren zu identifizierende „Hubs“ zu einem gemeinnützigen, eingetragenen Verein (e. V.) zusammenschließen. Diese zentrale Struktur muss einem stringenten Management unterliegen, das neben der Koordination der „Hubs“ untereinander auch die übergreifende Strategie des Netzwerks entwickelt und nach außen vertritt. Nur so entsteht die erforderliche internationale Sichtbarkeit. Die einzelnen „Hubs“ sollen neben den erwähnten Serviceleistungen auch eigene Forschungsarbeiten sowie Technologieentwicklungen durchführen. Dieses Aufgabenspektrum erfordert wissenschaftlich hochkompetentes und langfristig verfügbares Personal. Da die NGS-Verfahren mit der Generierung von extrem umfangreichen und entsprechend wertvollen Datenmengen verbunden sind, bedarf es eines umfassenden Datenmanagement- und Qualitätssicherungskonzepts sowie umfangreicher Kapazitäten in der bioinformatischen Auswertung der Daten. Zusätzliche Expertisen und Kapazitäten – auch aus der Industrie – können dynamisch und flexibel über weitere Kooperationen der einzelnen Zentren mit jeweils assoziierten Partnern in Deutschland eingebunden werden („Satelliten“). Das Infrastrukturnetzwerk muss aufgrund der raschen Technologieentwicklungen flexibel sein und sein Spektrum an angebotenen Technologien dynamisch anpassen können. Für diese wiederkehrenden Aktualisierungen des Geräteparks und die das Investitionsvolumen deutlich übersteigenden Betriebs- und Personalkosten muss das Infrastrukturnetzwerk eine nachhaltige Finanzierungsbasis haben. Hierfür sollte das Netzwerk ein umfassendes Zukunftskonzept erstellen, das insbesondere ein nachhaltiges Finanzierungskonzept – möglicherweise auch unter Einbeziehung öffentlich-privater Partnerschaften – und ein Konzept zur Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses umfasst. Das Netzwerk sollte auf Basis einer regelmäßigen und unabhängigen Evaluation stetig angepasst und weiterentwickelt werden können.

1. Entwicklung und Bedeutung der NGS-Technologien

Seit Veröffentlichung des Humangenomprojekts im Jahr 2003 haben DNA-Sequenzieretechnologien einen gewaltigen Entwicklungssprung gemacht. Der technische Fortschritt hat sowohl die Geschwindigkeit als auch den Umfang der DNA-Sequenzierung um mehrere Größenordnungen gesteigert. So kann heute ein menschliches Genom (ca. 23.000 Gene) in wenigen Tagen vollständig sequenziert werden. Die modernen Techniken der DNA-Sequenzierung mit sehr hohem Durchsatz und entsprechender massenhafter Datenproduktion werden heute als Next-Generation-Sequenzierung (NGS) bezeichnet.

Das Anwendungsspektrum der NGS-Technologien ist vielfältig und deckt heute Analysen von Genomen, Transkriptomen, Metagenomen und epigenetischen Modifikationen auf den Ebenen der DNA und RNA ab. Die Anwendung von NGS-Technologien hat in den letzten Jahren in sämtliche Bereiche der Lebenswissenschaften Einzug gehalten und dort zu einer völlig neuartigen Arbeitsweise bei der Bearbeitung wissenschaftlicher Projekte geführt. Wegen der zentralen Bedeutung dieser Technologie im Forschungsbetrieb müssen experimentelle Arbeiten heute in zunehmendem Maße auch an den zur Verfügung stehenden NGS-Techniken ausgerichtet werden. Heute steht häufig die genomweite Analyse ganzer Datensätze im Mittelpunkt von Forschungsarbeiten bis hin zu longitudinalen bevölkerungsbasierten Querschnitts- und Patientenkohortenstudien im Genom- und Metagenomsektor. Diese neuen technischen Möglichkeiten weiten gegenwärtig das wissenschaftliche Anwendungsspektrum enorm aus. Der Umgang mit den dabei entstehenden sehr großen Datenmengen gelingt aber nur noch mit den hochentwickelten Methoden der Bioinformatik. Deren Weiterentwicklung erfolgt Hand in Hand mit den immer leistungsfähiger werdenden NGS-Technologien.

Es zeichnet sich weiterhin ab, dass sich die Medizin der Zukunft auch auf der Basis von NGS-Technologien immer weiter hin zu einer personalisierten Medizin und Präzisionsmedizin entwickeln wird. Dies eröffnet Möglichkeiten für maßgeschneiderte Präventions-, Diagnostik- und Behandlungsverfahren mit hoher Wirksamkeit bei gleichzeitig minimierten Nebenwirkungen. Aus diesem Grund sollten NGS-Technologien in der Medizin viel breiter eingesetzt werden. Patienten und Patientinnen lassen sich je nach ihrer individuellen genetischen und epigenetischen Veranlagung in Gruppen einteilen. Hiermit eröffnen sich bisher nicht mögliche Erfolgs- und Risikostratifizierungen von Probanden und Probandinnen beziehungsweise Patientenkohorten. Auch können zunehmend bereits langjährig erprobte und zugelassene Wirkstoffe bezüglich ihres spezifischen Wirkspektrums systematisch verstanden und damit beispielsweise zusätzlich in neuen, völlig anderen Krankheitszusammenhängen eingesetzt werden. In naher Zukunft wird es möglich sein, große populationsbezogene Screeningprogramme mit Hilfe von NGS-Technologien durchzuführen. Die Labortechniken und die Softwarelösungen für die NGS-Technologien haben eine Zuverlässigkeit erreicht, welche inzwischen auch eine Anwendung im Rahmen der genetischen Diagnostik ermöglicht. Krankheiten werden immer häufiger systematisch beschrieben und zunehmend über ihre molekularen Ursachen definiert. Die Identifizierungen krankheitsrelevanter Gene bei Krebserkrankungen, metabolischen oder neurodegenerativen Erkrankungen haben schon heute klinische Implikationen. Sequenzierungen des Genoms und des Metagenoms werden in Deutschland bisher nur selten in der Routinediagnostik eingesetzt, sind aber in einigen anderen europäischen Ländern bereits fester Bestandteil der spezialisierten medizinischen Versorgung.

Es ist heute schon abzusehen, dass mittelfristig die Sequenzieretechnologien für sehr viele lebenswissenschaftliche und insbesondere für medizinische Felder weiter an praktischer Bedeutung gewinnen werden. Neben die bisher vorherrschende Sequenzierung von Gewebeproben, die aus sehr vielen verschiedenen Zellen bestehen, werden grundsätzlich neuartige Möglichkeiten der massenhaften Sequenzierung von einzelnen Zellen eines Patienten in ihren spezifischen Mikroumgebungen und ihren individuellen Krankheitszusammenhängen treten. Diese Verfahren werden ultimativ erlauben, hochwirksame neue Möglichkeiten in Prävention, Diagnose und Therapie zu entwickeln.

2. Bisherige Entwicklung und derzeitige Situation in Deutschland

Der bisherige Auf- und Ausbau von NGS-Technologien erfolgte in Deutschland in dezentraler Weise. In der Folge unterscheiden sich die vorhandenen NGS-Einheiten erheblich in Größe, wissenschaftlichem Fokus sowie in ihrer Organisation. Die Nutzung der vorhandenen Ressourcen ist noch stark geprägt von individuellen Interessen und lokalen Gegebenheiten. Des Weiteren sind die gleichzeitige Nutzung von NGS-Technologien für biomedizinische Forschung und die forschungsnahe Krankenversorgung (NGS-Diagnostik) aufgrund von rechtlichen und finanziellen Rahmenbedingungen sowie von noch ungelösten Konzepten der Informationstechnologie für die Integration von NGS- und anderer klinischer Daten problematisch. Obwohl Zentren für Personalisierte Medizin und NGS-Kapazitäten vielfach existieren, hängt die effiziente Nutzung der NGS-Technologien für die Präzisionsmedizin in Deutschland noch erheblich zurück.

Seit dem Jahr 1995 hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) in erheblichem Umfang die deutsche Genomforschung unterstützt. Durch weitsichtige Maßnahmen im Bereich der Projektförderung wurden die Förderfelder „Genomics“, „Systembiologie“ und „Bioinformatik“ auf ein international deutlich sichtbares und wettbewerbsfähiges Niveau gehoben. Sequenzieraktivitäten waren dabei immer wichtige Bestandteile der geförderten Forschungsarbeiten. Wichtige Programme waren hier Deutsches Humangenomprojekt DHGP (1995 - 2002), Nationales Genomforschungsnetz NGFN (2001 - 2013), Genomforschung an Mikroorganismen GENOMIK (1999 - 2012), Pflanzengenomforschungsprogramm GABI (1999 - 2012), Tiergenomforschungsprogramm FUGATO (2000 - 2012), 1000-Genome-Projekt (2008 - 2012) sowie das Internationale Krebsgenomkonsortium ICGC (2010 - 2017) und das Deutsche Epigenomprogramm DEEP (2012 - 2017). Im Rahmen der DHGP- und NGFN-Förderung gab es in den Jahren 1995 bis 2007 einen singulären Ansatz zur Infrastrukturbildung durch den Aufbau des Deutschen Ressourcenzentrums im Deutschen Humangenomprojekt (RZPD). Dieser wurde jedoch mangels nachhaltiger Finanzierung und mangels technologischer Weiterentwicklung wieder aufgegeben. Die mittlerweile einzige aktuelle Projektförderung mit dem Hauptfokus auf Sequenzieraktivitäten sind die deutschen Beteiligungen am Internationalen Krebsgenomkonsortium ICGC und am Internationalen Humanen Epigenomkonsortium IHEC. Alle anderen Förderprogramme sind in der Zwischenzeit ausgelaufen. Für die aufgebauten Infrastrukturen sind keine nachhaltigen Finanzierungsstrategien oder eine Integration in bestehende Strukturen sichergestellt. Außerhalb der o.g. Verbundprojekte bieten die NGS-Infrastrukturen nur in sehr begrenztem Maß Institutions- und Regionen- übergreifende Zugänge zu den vorhandenen NGS-Kapazitäten. Es besteht die Gefahr, dass durch diese Abgrenzung und Regionalisierung der Anschluss an die rasanten internationalen Entwicklungen in der Genomforschung verloren geht. Schon heute ist Deutschland weitgehend abgehängt von den neuesten Technologieentwicklungen im Bereich der Einzelzellsequenzierung.

Unabhängig von der BMBF-Projektförderung haben auch Bund und Länder mittelbar über die von ihnen gemeinsam finanzierten außeruniversitären Forschungsorganisationen und der Ressortforschung einige NGS-Infrastrukturen mit internationaler Sichtbarkeit aufgebaut. Diese Einrichtungen sind allerdings untereinander nicht vernetzt. Viele sind nur begrenzt für eine externe Nutzung zugänglich. Außerdem zeichnen sie sich, neben den Standardapplikationen, durch Festlegungen auf spezifische thematische Schwerpunkte aus.

An den deutschen Universitäten erfolgt Genomforschung in der Regel durch drittmittelfinanzierte Projekte. Eine ausreichende Grundfinanzierung ist häufig nicht gesichert. Die Geräteausstattung an den deutschen Universitäten ist daher unterkritisch, wenig gebündelt und nicht auf dem neuesten technischen Stand. In der Folge können die Universitäten oft auch nicht mit dem Fortschritt bei NGS-Technologien mithalten und eine zeitgemäße Ausbildung nur an einzelnen Standorten ermöglichen.

Bei privaten Unternehmen in Deutschland sind Expertisen und Kapazitäten im NGS-Bereich inklusive des Umgangs mit großen Datenmengen vorhanden. Diese gilt es beim Aus- und Aufbau einer nationalen Infrastruktur mit zu berücksichtigen.

Somit ist festzuhalten, dass heute viele universitäre, außeruniversitäre Forschungseinrichtungen und die Ressortforschungseinrichtungen des Bundes nicht über die Ressourcen verfügen, Infrastrukturen (Gerätezentren) mit den neuesten Geräten und dem hierfür erforderlichen hochspezialisierten Personal vorzuhalten. Mit einem institutionenübergreifenden Zugang zu neuesten Technologien und den dazu notwendigen Infrastrukturen könnte gewährleistet werden, dass die biomedizinische Forschungsszene in Deutschland im internationalen Wettbewerb nicht den Anschluss an die wissenschaftliche Anwendung und Weiterentwicklung dieser Technologien verliert.

3. Bedarf an NGS-Infrastrukturen in Deutschland

Die Verfügbarkeit und Nachhaltigkeit von adäquat ausgestatteten und einrichtungsübergreifend zugänglichen NGS-Infrastrukturen ist ein zentrales Zukunftsthema mit Implikationen für die internationale Konkurrenzfähigkeit Deutschlands in der modernen lebenswissenschaftlichen Forschung. Dem wird in anderen wichtigen Forschungsnationen Rechnung getragen durch die Tatsache, dass der Aufbau von NGS-Infrastrukturen teilweise schon seit vielen Jahren intensiv vorangetrieben wird, z. B. in Schweden mit dem „SciLifeLab“, in den USA mit dem „New York Genome Center“ und dem „Broad Institute“, in Großbritannien mit „Genomics England“, in Frankreich mit „France Génomique“ oder in China mit dem „Beijing Genomics Institute“.

Deutschland ist durch eine polyzentrische Struktur in Bezug auf Standorte mit NGS-Kapazitäten geprägt. Die Nutzung der teilweise schon vorhandenen Ressourcen zeichnet sich durch institutionelle Separierung, lokale Gegebenheiten und technische Nutzungsbeschränkungen aus. Kann diese Struktur einerseits zu einer breit verankerten Methodenexpertise an Hochschulen wie außeruniversitären Einrichtungen beitragen, so fehlt den NGS-Einrichtungen doch andererseits häufig eine kritische Masse sowohl in infrastruktureller als auch personeller Hinsicht, um kosteneffizient und wissenschaftlich kompetitiv größere NGS-Projekte durchführen zu können. Schon jetzt sind komplexe NGS-themenübergreifende Forschungsvorhaben (z.B. DEEP, ICGC) nur schwierig zu koordinieren und umzusetzen. Gleiches trifft auf Sequenzierungen zu, die im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden oder die die Analyse größerer Patientenkohorten zum Thema haben. Für Deutschland besteht hier ein massiver Wettbewerbsnachteil, da in Ausschreibungen oft nicht mehr ohne eine bereits ausgewiesene Infrastruktur angetreten werden kann. Angesichts des absehbar stark zunehmenden Bedarfs an NGS in Forschung und forschungsnaher Krankenversorgung wird die jetzige partikuläre Organisationsform schon bald für die große Mehrzahl der Forschenden völlig unzureichend sein. Dies wird sich auch in einer abnehmenden Konkurrenzfähigkeit der hiesigen Medizinforschung und translationaler Forschung niederschlagen.

Um dem entgegenzusteuern, ist dringend ein Paradigmenwechsel notwendig. Dieser muss zum Ziel haben, die rasche Etablierung und Organisation von Infrastrukturen voranzutreiben, zu denen ein institutionsübergreifender Zugang besteht. Dabei müssen die Stärken der vorhandenen Struktur (Methodenkompetenz, rascher Zugang zu regionalen Einrichtungen für kleinere NGS-Projekte) kombiniert werden mit dem Aufbau von Infrastruktur-Kapazität für größere NGS-Projekte. Universitäten und außeruniversitäre Einrichtungen kommen dafür gleichermaßen in Frage. Die Infrastruktur sollte eine breite Palette an laufend zu aktualisierenden NGS-Technologien bereithalten, die auch den unterschiedlichen Bedürfnissen der Forschenden hinsichtlich Quantität und Geschwindigkeit der verarbeitbaren Probenvolumina berücksichtigen muss. Angesichts der weit verzweigten und föderalen Struktur des deutschen Wissenschaftssystems, in dem NGS-relevante Expertisen und Kapazitäten nicht an einem einzigen zentralen Ort vorliegen oder konzentriert werden können, ist der Aufbau einer über mehrere Standorte verteilten und vernetzten NGS-Grundstruktur erforderlich, die aus sogenannten NGS-Hubs besteht. Diesen können besondere Einrichtungen, sog. Satelliten, angegliedert sein, die die Hubs in besonderen, dort nicht vorhandenen Expertisen oder

Kapazitäten ergänzen bzw. erweitern sollen, insbesondere in speziellen krankheits-orientierten Feldern. Auf diese Weise können verschiedene thematische und technologische Expertisen an universitären, außeruniversitären Standorten, in den verschiedenen Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung (DZG) und in Ressortforschungseinrichtungen am besten zum Aufbau einer gemeinsamen Infrastruktur genutzt werden. Dadurch können die maßgeblichen Akteure und ihre Kompetenzen beim Auf- und Ausbau der NGS-Infrastruktur mitgenommen und Synergien entfaltet werden. Zugleich erfordert diese Vorgehensweise die vorherige Definition gemeinsamer Standards, Konsolidierung der bestehenden Expertisen und Professionalisierung des Betriebs, damit sie für die Nutzenden eine bestmögliche Wirkung entfaltet. Darüber hinaus kann so die erforderliche enge Verzahnung von eher routinemäßigen Aufgaben der Massensequenzierung mit eigenen Forschungsaktivitäten der Hubs gelingen. Diese Verzahnung ist wichtig, um die notwendigen ständigen Aktualisierungen und Weiterentwicklungen der NGS-Technologien, einschließlich Probenvorbereitung, Datenmanagement und bioinformatischer Auswertung, sicherstellen zu können.

Der stark ansteigende forschungsbezogene Bedarf an hoch komplexen, spezialisierten und datenschutzrechtlich anspruchsvollen NGS-Arbeiten kann und sollte nicht durch Auslagerung in die Pharmaindustrie oder durch ausländische NGS-Anbieter abgedeckt werden. Zum einen bietet nur eine überschaubare Anzahl industrieller Anbieter in der Regel lediglich einfach strukturierte und massenhaft abzuarbeitende Technologien an. Zum anderen können in der Regel nicht alle der komplexen und sich oft dynamisch entwickelnden NGS-Anforderungen in einem kontrollierten Prozess angeboten werden. Das Ziel zukünftiger Maßnahmen muss es daher sein, eine auf den akademischen Forschungskontext zugeschnittene NGS-Infrastruktur zu schaffen, die alle Prozesse der Planung, Beratung, Qualitätssicherung, Datenschutz- und -sicherheit sowie Auswertung in einem auf Nachhaltigkeit angelegten Gesamtpaket bündelt.

Diese Analyse und der daraus abgeleitete Paradigmenwechsel sind vor kurzem auch von der bundesweiten Wissenschaftsorganisation „Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina“ (Zukunftsreport „Lebenswissenschaften im Umbruch“) formuliert sowie von einer entsprechenden Arbeitsgruppe der DFG („Deutsches Netzwerk für Hochdurchsatz-Technologie“) erörtert worden. Beide Institutionen kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass eine effektiv organisierte NGS-Infrastruktur unter Beteiligung der am besten geeigneten Einrichtungen den effizienten Einsatz von Zukunftstechnologien in allen Bereichen der lebenswissenschaftlichen Forschung deutlich verbessern kann.

4. Aufgabenspektrum der Infrastruktur

Es ist mit der Etablierung der NGS-Infrastruktur klar zu definieren, welche Aktivitäten („Leistungen“) über die NGS-Infrastruktur zugänglich sind. Es kann bei dem Aufbau des NGS-Netzwerks nicht nur um die Ausstattung mit Geräten gehen. Gleichzeitig müssen auch Unterstützungs- und Beratungsangebote im Vorfeld und Nachgang der eigentlichen Sequenzierleistung bestehen. Es ist immer eine enge prozesshafte Verknüpfung von experimentellem Design, Probenvorbereitung, eigentlicher Sequenzierung, Datenmanagement, bioinformatischer Auswertung und schließlich einer nachhaltigen Bereitstellung und Datenarchivierung dieser wertvollen Daten für die Forschungsgemeinschaft erforderlich. Auch sollte, wo angebracht, Beratung hinsichtlich der Archivierung von Probenmaterial mitbedacht werden. Dieses Spektrum an Beratungs- und Sequenzierungsleistungen stellt insbesondere den Mehrwert gegenüber den bestehenden Strukturen dar.

Die NGS-Verfahren generieren in mehreren Schritten Daten von sehr unterschiedlichem Reifegrad und mit teilweise erheblichen Redundanzen. Das erste Ergebnis der biochemischen oder biophysikalischen Analyse führt zu Rohdaten. Diese müssen nach dem aktuellen Stand der Technik zunächst noch am Ort der Datengewinnung umfangreich informationstechnisch aufbereitet werden, um eine akzeptable Qualität der letztlich zu erarbeitenden informationstragenden Sequenz zu erreichen. Darüber hinaus sollten aber auch weitergehende bioinformatische Analysen (z. B. die Suche nach krankheitsassoziierten Genvarianten, nach homologen Sequenzen, nach funktionellen Domänen, nach möglicher Einbindung in

Signalketten etc.) Teil des Leistungskatalogs der NGS-Infrastruktur sein. Durch diese erforderlichen frühen Auswerteschritte entsteht am Ort der Datengewinnung auch ein beträchtlicher Bedarf an bioinformatisch geschultem Personal, der den Personalbedarf zum reinen Betrieb der Sequenziergeräte erheblich übersteigt. Weitergehende Schritte der bioinformatischen Analyse und ggf. der wissenschaftlichen Hypothesenbildung sollten dann unabhängig von der NGS-Infrastruktur von den Nutzern selbst weitergetrieben werden. Hier kann die NGS-Infrastruktur aber ggf. noch weiter beratend zur Verfügung stehen oder auf einer getrennten organisatorischen Basis in wissenschaftlichen Kooperationen auch selbst weiter wissenschaftlich tätig sein.

Da NGS-Verfahren mit der Generierung von extrem umfangreichen und entsprechend kostenintensiven Datenmengen verbunden sind, müssen einerseits nachhaltig verfügbare und personell gut ausgestattete IT-Infrastrukturen vorhanden sein, die für die Speicherung, Analyse und ggf. Archivierung von Daten und für den Zugang der breiten wissenschaftlichen Community zu diesen Daten (Transferkapazitäten) benötigt werden. Andererseits müssen gemeinsame Standards für die Datenformate, die Datenqualität sowie notwendige Metadaten erarbeitet, laufend aktualisiert und nachhaltig implementiert werden, weil sie für die Vergleichbarkeit und weitere Nutzbarkeit der Daten essentiell sind. Schließlich muss zusätzlich zu der eigentlichen maschinellen Sequenzierung auch wissenschaftliche Expertise vorhanden sein. Diese ist für eine qualifizierte Beratung methodisch-wissenschaftlicher Grundkonzeptionen von NGS-Projekten unmittelbar in der NGS-Infrastruktur erforderlich. Diese Beratung sollte aber keinesfalls die Nutzer von der wissenschaftlichen Gesamtverantwortung für ein geplantes NGS-Vorhaben entbinden.

Eine verteilte NGS-Infrastruktur mit mehreren Hubs bedarf eines stringenten Managementkonzepts, sowohl innerhalb der einzelnen Hubs, wie auch Hub-übergreifend. Insbesondere muss ein Hub-übergreifendes NGS-Management eine zentrale Koordinierung aller personellen und materiellen Ressourcen im Blick haben und eine einzige, zentrale Anlauf- und Informationsstelle für die gesamte NGS-Infrastruktur etablieren. Einfachheit und Transparenz des operationalen Zugangs zu den Sequenzierkapazitäten sind für die Akzeptanz der NGS-Infrastruktur in der wissenschaftlichen Community von hoher Wichtigkeit. Die zentrale Koordinierung der Infrastruktur muss auch den Kontakt zu möglichen externen Kooperationspartnern aus Industrie, Akademia, Verwaltung und Förderern wahrnehmen.

5. Forschungsdatenmanagement

Da die NGS-Infrastruktur umfangreiche Daten zu verschiedensten Krankheiten und anderen biomedizinischen Sachverhalten generieren wird, ist eine Hub-übergreifendes Forschungsdatenmanagement erforderlich. In Deutschland ist ein zentrales Forschungsdatenmanagement nicht in allen Wissenschaftsdisziplinen etabliert. In Großbritannien beispielsweise ist durch die schon seit Jahren bestehende Forderung der großen Drittmittelgeber zur Abgabe kuratierter Daten aus geförderten Projekten ein zentrales Forschungsdatenmanagement gewachsener Teil der Wissenschaftskultur. Ein „Digital Curation Center“ stellt dafür wichtige Standards und Informationen bereit, die auch international genutzt werden können.

In NGS-Experimenten fallen große Mengen Daten an, deren Wert sich in geordneten Strukturen während des gesamten Research Data Life Cycle entfaltet. Dieser umfasst alle Prozesse von der Planung der NGS-Sequenzierung, der Erzeugung der Daten über die Auswahl von Daten zur Analyse aus dem Pool der Rohdaten bis hin zur Speicherung in geeigneten Infrastrukturen und der schlussendlichen, potentiellen Bereitstellung der Analysedaten auf öffentlich zugänglichen Plattformen. Weitgehend standardisierte Verfahren im Forschungsdatenmanagement ermöglichen Transparenz, Vergleichbarkeit und Austausch von Daten und Informationen. Ziel eines zentralen Forschungsdatenmanagements muss es zudem sein, die langfristige Verfügbarkeit der erzeugten Daten inklusive der Metadaten zu gewährleisten. Dazu müssen klare Regelungen über Verfahren und Abläufe sowohl zwischen den NGS-Hubs wie auch zwischen den einzelnen Hubs und den Nutzern getroffen werden. Dabei ist auch ein einheitliches

Qualitätsmanagement wichtig, denn es unterstützt die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse. In diesem Zusammenhang sind aber auch Belange des Datenschutzes wichtig.

Zweifelsohne handelt es sich bei mit Hilfe von NGS-Verfahren erhobenen, humanen Daten um hochsensible Daten, auf die entsprechende Standards des Datenschutzes, aber auch der Informationssicherheit Anwendung finden müssen. Dies erfordert entsprechende Konzepte zum geordneten Umgang mit diesem auch politisch wichtigen Thema, die auch die Aspekte Archivierung, Zweckbestimmung und Löschung von Daten einschließen müssen.

Der regelmäßige Austausch (z.B. in Form von Workshops, Tagungen und Weiterbildungen) sowohl zwischen den NGS-Hubs wie auch zwischen NGS-Hubs und Endnutzern kann sicherstellen, dass neue Entwicklungen in die Verfahren Eingang finden, gleiche Standards eingesetzt werden und der sich ggf. wandelnde Bedarf der Nutzer fortlaufend Berücksichtigung findet.

6. Herausforderungen für die Implementierung einer NGS-Infrastruktur

Angesichts des stark zunehmenden Einsatzes von NGS-Technologien stellen die sehr hohen Investitions- und laufenden Betriebskosten, sowie die noch weiter steigenden Kosten für das erforderliche, gut geschulte Personal große Herausforderungen dar. Dieses führt dazu, dass an vielen Wissenschaftsstandorten in Deutschland bei Weitem nicht alle für die Forschungsfragen erforderlichen Gerätetypen und Expertisen zur Verfügung stehen. Zusätzlich verschärft wird diese Problematik durch die aktuell sehr hohe technische Dynamik und kurzen Innovationszyklen bei den derzeitigen NGS-Sequenziermethoden. Dies wirkt zusätzlich kostensteigernd und setzt die deutsche Wettbewerbsfähigkeit in diesem essentiellen Wissenschafts- und Forschungsbereich stark unter Druck.

Das von der NGS-Infrastruktur abzudeckende Aufgabenspektrum erfordert wissenschaftlich hoch kompetentes und langfristig verfügbares Personal. Um dieses aber mit ihrer Expertise nachhaltig an die Infrastruktur binden zu können, sind alternative Karrierewege sowie interdisziplinäre Ausbildungsmöglichkeiten erforderlich, die wiederum eine organisatorische und räumliche Nähe der NGS-Hubs zu den Universitäten als primären Ausbildungsstätten erforderlich machen. Hiermit ist dann auch die Nähe zu Universitätsklinika verknüpft, die für die patientennahe Forschung NGS-Zugang benötigen.

Der Aufbau einer über mehrere Standorte verteilten und vernetzten NGS-Grundstruktur ist somit eine wichtige Grundlage für die nachhaltige Gewinnung des erforderlichen hochqualifizierten Personals für die Infrastruktur. Diesem wissenschaftlich orientierten Personal müssen zusätzlich aber auch nachhaltige Karrierewege innerhalb oder außerhalb der Infrastruktur zugänglich sein. Über die Entwicklung von Infrastruktur-spezifischen Ausbildungsprogrammen kann in diesem Zusammenhang einerseits die Gewinnung von Nachwuchskräften befördert werden, sowie andererseits unter den Nutzern das nötige Fachwissen verbreitet werden.

Für die massenhaft zu behandelnden Datenmengen müssen die passenden bioinformatischen Speicher- und Transferkapazitäten verfügbar sein, die in der Infrastruktur durch eine rigorose und auf allen Ebenen gut abgestimmte Qualitätssicherung und Zugriffskontrolle abgesichert werden müssen.

Eine Herausforderung von zentraler Bedeutung ist die Sicherstellung einer nachhaltigen Finanzierung der NGS-Infrastruktur, um den zügigen Aufbau, den reibungslosen und hinsichtlich der Technologien immer wieder zu aktualisierenden Betrieb, sowie die wissenschaftliche Akzeptanz der angebotenen Leistungen der Struktur über einen ausreichenden Zeitraum sicherstellen zu können. Eine Finanzierung allein durch Beiträge der Nachfragenden ist nicht realistisch. Die Nutzergebühren werden nur einen kleineren Teil der Gesamtkosten der Infrastruktur abdecken.

Darüber hinaus stellt sich die wichtige organisatorische Frage, wie der Zugang der wissenschaftlichen Community zu diesen wertvollen Daten für weitergehende Forschungen ermöglicht werden kann. Für die Akzeptanz der NGS-Infrastruktur als Zugang zu Sequenzierkapazität ist ein vertraulicher Umgang mit den Sequenzergebnissen sehr wichtig (unabhängig von den wichtigen und gesetzlich geregelten Fragen des Datenschutzes und anderer gesetzlicher Normen im Umgang mit patientenbezogenen Daten). Die Forschungsgruppen, die die Sequenzierkapazität nachfragen, benötigen Zeit, in der sie die gelieferten Daten tiefergehend analysieren und so die wissenschaftlichen Früchte ihrer Arbeit durch entsprechende Publikationen ernten können. Wird ihnen hier nicht genügend Zeit des exklusiven Zugangs zu ihren Sequenzdaten eingeräumt, so besteht die Gefahr, dass sie die NGS-Infrastruktur nicht nutzen wollen und so der wissenschaftliche Fortschritt entgegen der Grundintention der NGS-Infrastruktur verlangsamt wird. Auf der anderen Seite ist ein rascher Zugang für nicht an der Datenerstellung beteiligte Forschende zu diesen Daten für den wissenschaftlichen Fortschritt insgesamt von Interesse, umso mehr als die Datengenerierung mit öffentlichen Mitteln finanziert wird. Es wird eine Aufgabe des Managements der NGS-Infrastruktur sein, hier einen guten Kompromiss zwischen dem Bedarf der nachfragenden Forschungsgruppen nach Exklusivität („grace period“) einerseits und dem Interesse der wissenschaftlichen Community nach „open access“ andererseits zu entwickeln und fortlaufend anzuwenden.

Auf der Umsetzungsebene erfordern das in Deutschland stark diversifizierte Wissenschaftssystem und die föderalen Strukturen einen gut organisierten und konsensorientierten Prozess zur Identifikation von vorhandenen Ressourcen und Expertisen, die zu einer NGS-Infrastruktur integriert werden könnten.

7. Strukturelle Implementierung einer NGS-Infrastruktur

Angesichts der föderalen Struktur des Wissenschaftssystems in Deutschland ist der Aufbau einer verteilten Struktur mit etwa fünf Hubs sinnvoll. Diese müssen sich bezüglich ihrer inhaltlichen NGS-Angebote (z. B. unterschiedliche NGS-Technologien einschließlich Epigenomik, Unterschiede bezüglich thematischer Forschungsbereiche bzw. Krankheitsbilder, unterschiedliche Probenbedingungen oder Prozessgeschwindigkeiten) voneinander unterscheiden und synergistisch ergänzen. Alle Prozessschritte einschließlich der eigentlichen Sequenzierung sollen im Inland vorgenommen werden. Einen hohen Mehrwert für die lebenswissenschaftliche Forschung in Deutschland kann die Infrastruktur nur dann erzeugen, wenn ein leichter operativer Zugang zu den Kapazitäten unabhängig von institutionellen Zugehörigkeiten gewährleistet wird. Deshalb ist z.B. die Etablierung von thematischen „Eingangstüren“ möglich, über die die Forschungsgruppen Zugang zu den NGS-Kapazitäten bekommen und auch in der Planung und Datenauswertung themen- und experimentspezifische Unterstützung finden können. Das Modell von mehreren inhaltlich unterschiedlich gestalteten NGS-Hubs soll durch assoziierte Partner („Satelliten“) auch aus dem privat wirtschaftlichen Bereich thematisch erweitert werden können. Gerade durch die hiermit entstehenden dynamischen Impulse für wissenschaftliche Innovationen kann die inhaltliche Attraktivität und Zukunftsfähigkeit der Infrastruktur gesichert werden. Die perspektivischen Möglichkeiten einer zukünftigen Kooperation mit nationalen (de.NBI) oder internationalen (ELIXIR) Infrastrukturen kann hier gleich initial mitbedacht werden. Weiterhin würde ein Organisationsmodell mit verteilten Hubs eine zukünftige thematische Ausweitung der NGS-Infrastruktur über die biomedizinische Forschung hinaus auf die Lebenswissenschaften allgemein grundsätzlich ermöglichen. Es sollte sichergestellt werden, dass sowohl die Hubs als auch die Satelliten durch eine regelmäßige und unabhängige Evaluation überprüft und weiterentwickelt werden.

Die NGS-Hubs müssen in der Aufbauphase mit einem ausreichenden Finanzvolumen und entsprechender Förderdauer ausgestattet werden, sie müssen jedoch auch eigene Finanzierungskonzepte entwickeln, die über eine Basisfinanzierung hinaus weitere Finanzierungselemente für eine nachhaltige Finanzierung einbeziehen. Mögliche Finanzierungsmodelle, die auf eine Mischfinanzierung der NGS-Hubs hinauslaufen, könnten beispielsweise sein: Finanzierung durch ein Bund-Länder-Programm; Finanzierung durch

Industriebeteiligung (z.B. Gerätehersteller, Diagnostikindustrie) an Projekten oder an Geräteausstattung bzw. -weiterentwicklung z.B in Form einer öffentlich-privaten Partnerschaft; finanzieller Beitrag der beteiligten Einrichtungen selbst; Finanzierung durch Nutzungsgebühren.

Für das Netzwerk sind verschiedene Kostenmodelle in den Bereichen Infrastruktur, Betrieb und Projektarbeit denkbar. Eine sorgfältige Abwägung der (steuer-)rechtlichen und finanziellen Auswirkungen der möglichen Betriebsmodelle ist unumgänglich. Elementar wichtig ist, dass die Besonderheiten der hohen Kosten für den dynamisch fortzuentwickelnden Gerätepark, die wegen der Hochdurchsatzverfahren enormen Betriebskosten und die qualitätsbedingt ebenfalls sehr hohen Personalkosten nachhaltig berücksichtigt werden. Eine große Herausforderung im laufenden Betrieb wird die Planung und Realisierung der konkreten NGS-Tätigkeit darstellen, die dem konkreten Bedarf der jeweiligen Nutzer möglichst genau anzupassen ist. Diese Anforderung ist deshalb komplex, weil technologisch, finanziell und vom inhaltlichen Krankheitsbezug her sehr verschiedene NGS-Technologien und bioinformatische Begleitprozesse vorzuhalten sind. Ein wichtiges Ziel muss es sein, dass die Infrastruktur ausgelastet ist und mit voller Kapazität läuft, was häufig bei den derzeit vorhandenen Strukturen nicht der Fall ist.

Die durch unterschiedlich fokussierte NGS-Hubs gebildete Infrastruktur soll unter einer zentralen Koordination und Governance mit einem stringenten Managementkonzept stehen. Aufgabe dieser zentralen Einheit wäre neben der Koordinierung und Steuerung der einzelnen Hubs untereinander insbesondere die Erarbeitung einer übergreifenden Strategie für die vernetzte Infrastruktur. Nur ein übergreifendes Gesamtkonzept und eine einheitliche strategische Kommunikation nach außen gewährleisten die internationale Sichtbarkeit der Infrastruktur und ermöglichen den internationalen Austausch.

Die zentrale Struktur soll durch eine entsprechende rechtliche Konstruktion sichergestellt werden. Eine vielversprechende Möglichkeit würde der eingetragene Verein (e. V.) bieten. Diese bietet im Gegensatz zu anderen Geschäftsmodellen eine Reihe von Vorteilen organisatorischer, juristischer und finanzieller Art. Er ist über eine klare Zweckbestimmung gut fokussierbar, erfordert keinen hohen Gründungsaufwand und kein Startkapital, kann über die Satzung relativ leicht bezüglich Zweck, Fokus, Volumen, Mitgliederzahl etc. an neue Gegebenheiten angepasst werden, ist flexibel bei der Gestaltung von Gremien und Organen, ermöglicht eine leichte Zuteilung von Rechten und Finanzmitteln im Binnenverhältnis und schließlich entstehen durch die Gemeinnützigkeit steuerliche Vorteile. Aufsichts- und Kontrollmöglichkeiten (z.B. durch einen Beirat oder einen „Rat der Förderer“) können in der Satzung aufgenommen werden. Der eingetragene Verein darf mit seinen Aktivitäten durchaus Gewinne erzielen, solange er diese im Binnenverhältnis wieder vollständig für seine gemeinnützigen Vereinszwecke einsetzt. So könnten z. B. auch Quersubventionierungen von profitablen zu nicht-profitablen wissenschaftlichen Vereinsaktivitäten vorgenommen werden und damit ggf. ein breiteres Serviceangebot zur Verfügung gestellt werden. Ein weiterer wichtiger Vorteil besteht darin, dass eine datenschutzrechtlich korrekte Weitergabe von geschützten Informationen von einem Vereinsmitglied zu einem anderen jederzeit problemlos möglich ist, weil das erforderliche Binnenverhältnis innerhalb des Vereins gewahrt bleibt. Bei einem Organisationsmodell mit verteilten Hubs würden diese Hubs dann jeweils einzelne Vereinsmitglieder sein. Die an die NGS-Hubs angebotenen Satelliten könnten ebenfalls als Mitglieder in den Verein aufgenommen werden. Die Ausgestaltung unterschiedlicher Mitgliedsrechte wäre dabei denkbar. Der Aufbau der NGS-Struktur muss aufgrund einer wettbewerblichen und wissenschaftsgeleiteten Auswahl erfolgen, um eine bestmögliche Sichtung und Beteiligung der in Deutschland bereits teilweise schon vorhandenen Kompetenzen, Kapazitäten und Entwicklungspotentiale gewährleisten zu können. Der Aufbau vollständig neuer Kompetenzen an neuen Orten erscheint nicht sinnvoll.

8. Visionen

Die dramatischen technologischen Entwicklungen im Bereich der Genomsequenzierung und anderer „Omics“-Bereiche sind dabei, die biomedizinische Forschung und die Medizin

grundlegend zu verändern. Dank der leistungsfähigen Hochdurchsatzverfahren kann eine Vielzahl von genetischen Varianten und molekularbiologisch-physiologischen Zuständen in einer systemorientierten Weise nahezu simultan analysiert werden. Dies ermöglicht es, multifaktorielle pathophysiologische Vorgänge anzugehen, die insbesondere bei den gesundheitspolitisch besonders wichtigen Volkskrankheiten eine bedeutende Rolle spielen.

Für den Eintritt in das Zeitalter der „personalisierten“ bzw. „individualisierten“ Medizin sind leistungs- und innovationsfähige Sequenzierverfahren in Forschung und Routineversorgung kranker Menschen von entscheidender Bedeutung. Bei immer mehr Krankheitsbildern kann schon heute mit diesen Verfahren ein klinisch homogen erscheinendes Kollektiv von Patienten rasch in spezifische Untergruppen unterteilt werden, die sich hinsichtlich ihrer Krankheitszusammenhänge, den am besten für sie geeigneten Therapieansätzen und damit auch in ihren Prognose unterscheiden und entsprechend behandeln lassen. Neben der Stratifizierung von Patientengruppen steht auch zu erwarten, dass die mikrobielle Genomik und Metagenomik von routinemäßigen Sequenzierungen profitieren werden. So werden beispielsweise in Kürze durch qualitative und quantitative NGS-Sequenzanalyse Krankheitserreger im Blut, Darm oder verschiedenen Geweben direkt und unabhängig von mikrobiologischen oder serologischen Verfahren nachgewiesen werden können. Auch der Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung der Darmflora und dem Krankheitsgeschehen kann mit Hilfe der NGS-Sequenzierung zu klinisch relevanten Ansatzpunkten für Diagnostik oder Therapie führen. Und schließlich dürften die Ergebnisse im Bereich Pharmakogenomik dazu führen, dass über eine Auswertung des individuellen Genoms hinsichtlich der Kombination von Leber- und anderen Enzymen Medikamente wesentlich besser dosiert und damit Nebenwirkungen verringert werden können. NGS-Verfahren werden somit enorme Beiträge zu einer wirksameren, schnelleren und nebenwirkungsärmeren Medizin leisten, die den individuellen Patienten noch besser in den Vordergrund stellt. Daher werden NGS-Verfahren in der medizinischen Versorgung sicherlich bald zur Routine werden. Um diese hohe medizinische Innovationskraft zum Nutzen der Patienten dauerhaft absichern zu können, ist eine nachhaltige Stärkung des Forschungsstandorts Deutschland im Bereich der NGS-Infrastrukturen sehr wichtig.

Um diese Entwicklungen aktiv mitgestalten zu können, ist auch eine Beteiligung an internationalen Großprojekten erforderlich. Ein prominentes und hochattraktives Beispiel wäre z. B. die jüngst von wichtigen Akteuren in den USA und UK gestartete „Human Cell Atlas Initiative“. Sie hat das Ziel, einen Atlas aller 10^{15} Zellen des Menschen auf Basis von Einzelzell-Analysen zu erstellen. Der deutsche Beitrag könnte in einem für die Medizin besonders wichtigen Satz von zu analysierenden Zelltypen eines Organs oder eines pathophysiologischen Kontextes bestehen. Hierdurch würde der Anschluss an ein Mehrwert-erzeugendes visionäres Großprojekt und damit zugleich auch der Anschluss an die Entwicklung der neuesten biomolekularen Verfahren sichergestellt. Eine spätere Verknüpfung dieser Datensätze mit bildgebenden Einzelzell-Verfahren in dynamischer Echtzeitauflösung könnte hier wegweisende Innovationen im zellbasierten Krankheitsverstehen auf der Ebene eines einzelnen Patienten ergeben. Hier wäre eine sinnvolle Verknüpfung zu strukturbioologischen Expertisen möglicherweise außerordentlich fruchtbar und könnte dazu beitragen, zum Wohl des kranken Menschen die Präzisionsmedizin in ganz neue Dimensionen zu führen. Es ist zu betonen, dass Deutschland hier eine internationale Vorreiterrolle in der Umsetzung eines humanen Zellatlases durch Fokussierung auf krankheits- bzw. patientenbezogene Forschungsfragen einnehmen könnte.

Eine leistungsfähige und straff organisierte NGS-Infrastruktur mit mehreren Standorten ist nicht nur für die internationale Wettbewerbsfähigkeit und Sichtbarkeit Deutschlands wichtig, sondern sie ist insbesondere auch für die Translation der rasanten Entwicklungen der NGS-Technologie in die Versorgung der Patienten von großer Bedeutung.