



Einzelzellanalysen als Paradigma der Bio-IT-Innovation

Prof. Dr. Nikolaus Rajewsky

Koordinator, Berliner Institut für Medizinische Systembiologie
Max Delbrück Center for Molecular Medicine

Kontakt: rajewsky@mdc-berlin.de

Datum: September 2020

Im Auftrag der Geschäftsstelle des

HIGHTECH FORUM

Inhaltsverzeichnis

1	Einzelzellanalysen sind eine neue Schlüsseltechnologie für die Biomedizin	3
2	Potential der Einzelzelltechnologie, gesellschaftliche und medizinische Herausforderungen zu lösen	4
3	Wirtschaftliches Potential	5
4	Ein Anwendungsbeispiel für den medizinischer Paradigmenwechsel durch Einzelzelltechnologien: <i>Virchow 2.0</i> und die <i>Berliner Zellklinik</i>	5
5	Herausforderungen	7
6	Verwendete Literatur	8

1 Einzelzellanalysen sind eine neue Schlüsseltechnologie für die Biomedizin

Durch die Entschlüsselung des Humangenoms wurde klar, dass die Sequenz von Genomen allein keine ausreichenden Antworten für biomedizinische Fragestellungen liefert. Die Funktion von Genomsequenzen muss vielmehr im zellulären Kontext untersucht und digital interpretiert werden. Im Mittelpunkt der Forschung steht nicht mehr nur die Analyse einzelner DNA-Bausteine, sondern die Untersuchung komplexer Vorgänge in der Zelle mithilfe künstlicher Intelligenz (KI). Während in den vergangenen Jahrzehnten alle Zellen eines Gewebes als Ganzes betrachtet und über Durchschnittswerte definiert wurden, haben wir heute erkannt, dass jede Zelle einzigartig ist. Jede Zelle besitzt ein individuelles Transkriptom, Epigenom, Proteom und Metabolom. Sie muss als einzelne, eigenständige Funktionseinheit betrachtet und verstanden werden.

Mit der modernen Einzelzellanalytik ist nicht nur eine neue Schlüsseltechnologie entwickelt worden, die umfassende und präzise Daten über den molekularen Charakter und die Funktionsweise einzelner Zellen generiert¹. Sondern es ist ein gänzlich neues Forschungsgebiet entstanden, das erstmalig ein umfassendes Verständnis komplexer biologischer Vorgänge in einer Zelle erlaubt. Die Anwendungsmöglichkeiten reichen vom Verständnis komplizierter Entwicklungs- und Alterungsprozesse über Anpassungsmechanismen an Umweltbedingungen bis zur Erforschung von Krankheitsursachen und der Vorhersage ihres Verlaufs. Da die Bedeutung dieses Forschungsfeldes in den kommenden Jahren stark zunehmen wird, sollte es in der nationalen Forschungsförderungsagenda einen prominenten Platz einnehmen¹.

Die heutige Einzelzellanalytik erlaubt es, die molekularen Signaturen mehrerer Millionen individueller Zellen zu identifizieren und beispielsweise im Zeitverlauf einer Erkrankung präzise zu verfolgen. Ergänzt durch neue hochauflösende und dynamische bildgebende Verfahren sowie durch innovative digitale Programmierung ist es möglich, auch die räumliche Zuordnung und Entwicklungsdynamik einzelner Zellen im Organ oder Gewebe zu modellieren. Die entstehenden riesengroßen Datenmengen erfordern den Einsatz künstlicher Intelligenz für die Analyse und Entschlüsselung. Die Komplexität der generierten Daten stellt die Datenwissenschaft vor große Herausforderungen, da unterschiedliche Datentypen mit unterschiedlichen Dynamikbereichen integriert und analysiert werden müssen¹.

Einzelzellanalysen wurden bereits 2018 von der renommierten Zeitschrift *Science* als Durchbruch des Jahres bewertet²⁻⁵, da sie vollkommen neue Dimensionen der Interpretation biologischer Zusammenhänge mit zentraler Bedeutung für die Lebenswissenschaften, Biotechnologie, Medizin und Pharmaforschung eröffnen. Ihr breites Anwendungsspektrum wird diese Felder in vielen Aspekten bereichern und sogar revolutionieren. In der Medizin können wir mit diesen Technologien zukünftig durch eine völlig neuartige Diagnostik verstehen, welche Entscheidungen Zellen treffen, welche dieser Entscheidungen zu Erkrankungen führen und wie wir diese Erkrankungen angreifen und heilen können. Damit ermöglicht die Einzelzellanalyse einen wichtigen Schritt hin zur Umsetzung einer personalisierten Medizin.

Der *Human Cell Atlas* war das erste internationale Konsortium, das 2017 mit dem Ziel gegründet wurde, einen umfassenden Einzelzellatlas aller menschlichen Zellen zu erstellen und neue Informatiklösungen zur Datenanalyse zu entwickeln. Die im Jahr 2018 gestartete und von Deutschland (Max-Delbrück-Centrum, Helmholtz) koordinierte (Ko-Koordination: Institut Curie, Paris) europäische Initiative *LifeTime* (<https://lifetime-fetflagship.eu/>) (Rajewsky et al., „LifeTime and improving European Healthcare through cell-based interceptive medicine“, *Nature* 2020, online Sep 7, >200 co-authors²) erweitert diese Bemühungen, indem sie sich auf medizinische Anwendungen von Einzelzelltechnologien in den großen Volkskrankheiten konzentriert. Ein Hauptziel ist die Kreation und Analyse krankheitsrelevanter Modelle sowie die Entwicklung neuartiger Ansätze für die klinische Verwendung von Einzelzelldaten. Das Konsortium besteht aus Hunderten von Forschern in 18 europäischen Ländern und wird von allen wichtigen europäischen Wissenschaftsorganisationen, von vielen nationalen Regierungen sowie von über 90 Firmen unterstützt. Es wird bereits jetzt als eines der vielversprechendsten Expertennetzwerke wahrgenommen, die künftige Herausforderungen der Präzisionsmedizin mithilfe einer Verknüpfung von Einzelzelltechnologien, Maschinellem Lernen, und Organoiden/individuellen Krankheitsmodellen angehen wollen¹.

Die Stratifizierung von Patienten wird sich durch Nutzung von Einzelzelldaten verbessern und präzisieren. Dadurch wird auch eine zuverlässigere Identifizierung entsprechender Biomarker zur Vorhersage und Überwachung von Krankheiten ermöglicht. Perspektivisch kann auch das Ansprechen auf bestimmte Medikamente vorhergesagt werden. Durch das Screening individueller Patienten können dann fundierte Entscheidungen über geeignete therapeutische Maßnahmen getroffen werden, die molekulare Befunde auf Einzelzellebene berücksichtigen. Ein weiterer Anwendungsbereich werden zellbasierte Therapien sein, bei denen eine Einzelzellanalyse helfen kann, geeignete Zielstrukturen zu identifizieren oder die verwendeten Zellpopulationen besser zu charakterisieren und zu optimieren.

Wie bei allen neuen technologischen Entwicklungen sind auch Einzelzellanalysen mit technischen und konzeptionellen Herausforderungen verbunden. Aktuell konzentriert man sich in der akademischen Welt und in der Industrie darauf, die räumlichen Informationen bei der Einzelzellanalyse zu erhalten und zelluläre Veränderungen im Laufe der Zeit zu erfassen.

Der Erfolg der Einzelzellanalyse hängt dabei nicht nur von der Entwicklung neuartiger technologischer Lösungen ab, sondern vor allem auch von der Erfindung und Nutzung neuer Lösungen aus den Datenwissenschaften („Data Science“). Denn erst hierdurch wird es möglich sein, die generierten Daten zu integrieren und die Ursache und den Verlauf von Krankheiten besser zu verstehen. Die Komplexität der Einzelzelldaten gepaart mit ihrem gigantischen Umfang macht die Einzelzellanalyse zu einer datenanalytischen Herausforderung und zu einem Paradigma für angewandte „Big Data“-Forschung und BioIT Innovation. Zur Extraktion von Werten aus Daten kommen oft Methoden des maschinellen Lernens zum Einsatz, die bereits als eine der großen Triebfedern der Big-Data-Revolution überzeugt haben. Da es sich bei den Einzelzellanalysen um ein neues Forschungsfeld handelt, müssen standardisierte Analysemethoden allerdings erst noch entwickelt werden. Wie bei allen neuen biotechnologischen Verfahren wird es wichtig sein, den möglichen Nutzen, das Anwendungsspektrum, aber auch die Grenzen der neuen Technologie kritisch zu analysieren und mit einer breiten Öffentlichkeit zu diskutieren.

2 Potential der Einzelzelltechnologie, gesellschaftliche und medizinische Herausforderungen zu lösen

Medizin und biomedizinische Technologie-Entwicklung stehen weltweit vor großen Herausforderungen. Der medizinische Fortschritt und der hohe Lebensstandard lassen die Lebenserwartung der Bevölkerung in Europa ständig steigen. Die Zahl älterer und chronisch kranker Menschen, die eine aufwändige und kostenträchtige Behandlung benötigen, nimmt ständig zu⁷. Eine oft verspätete Diagnosestellung trägt zu den bislang unzureichenden Heilungsraten vieler Erkrankungen bei: die klinischen Symptome und Beschwerden sind Spätzeichen. Zu diesem Zeitpunkt sind die zugrundeliegenden zellulären Veränderungen bereits so weit fortgeschritten, dass eine Heilung schwierig oder unmöglich wird. Durch das bestehende Unverständnis der molekularen Eigenschaften krankheitsauslösender Zellen wissen wir bislang nicht, wie wir diese Zellen mit gezielten Medikamenten oder neuartigen Immuntherapien angreifen sollen. Ungezielte Therapien haben teilweise schwere Nebenwirkungen und beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten. Zudem verursachen die resultierenden Spätfolgen erhebliche gesundheitsökonomische Kosten, die in einer alternden Gesellschaft weiter steigen werden. Innovative Entwicklungen wie das Feld der Einzelzellanalytik haben ein hohes Potential, den diesbezüglich wachsenden Bedarf an medizinischem Fortschritt zu decken.

Die medizinischen Herausforderungen sind besonders hoch in den großen Volkskrankheiten (Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Immun-Erkrankungen, neurologische Erkrankungen) aufgrund ihrer hohen direkten und indirekten Krankheitskosten und ihrer dominierenden Bedeutung für die Morbidität und Mortalität der Bevölkerung. Aber auch den aktuellen Bedrohungen der globalisierten Welt in Form von Infektionskrankheiten müssen neue Konzepte entgegengesetzt werden. Die COVID-19-Pandemie als gesundheitliche Notlage internationaler Tragweite und Auslöser einer globalen Wirtschaftskrise hat der ganzen Welt die enorme gesellschaftliche Bedeutung einer anpassungsfähigen, wissenschaftsbasierten Medizin sehr deutlich vor Augen geführt. Wichtige Meilensteine in der COVID-19-Forschung wurden durch Einsatz von Einzelzellanalytik erreicht⁸⁻¹².

Die essentielle Grundlage für eine effiziente Medizin ist eine zukunftsorientierte BioIT Wissenschaft und Technologie-Entwicklung am Puls der Zeit und in spezialisierten Innovationszentren in direkter Kliniknähe. Die Einzelzelltechnologie ist dafür ein perfektes Beispiel. Das hohe gesellschaftliche und medizinische Potential von Einzelzellanalysen liegen vor allem in ihrer globalen Anwendbarkeit. Der Fokus liegt nicht – wie in der traditionellen medizinischen Forschung – auf Verständnis, Diagnose und Behandlung einzelner definierter Erkrankungen. Vielmehr konzentriert sich das zellbasierte Medizin-konzept auf den gemeinsamen Ursprung aller Krankheiten: die gestörte Funktion von Zellen. Die Erkenntnis des zellulären Ursprungs aller Krankheiten an sich ist nicht neu. Allerdings stehen uns erst durch die BioIT-Entwicklungen der letzten Jahre die technologischen Möglichkeiten zur Verfügung, aus dieser Erkenntnis einen erheblichen medizinischen und damit gesellschaftlichen Wert zu schöpfen. Selbstverständlich erfordert jede Erkrankung eine individuelle Anpassung der Technologie an die jeweils spezifischen medizinischen Fragestellungen. Dennoch liegt in dem zunächst übergreifenden technologischen Ansatz das Potential einer bislang ungeahnten Effizienz im Verständnis der Pathogenese und in der resultierenden Verbesserung von Diagnostik und Therapieoptionen verschiedenster Erkrankungen. Für jeden Patienten die richtige Therapie zum richtigen Zeitpunkt zu haben, ist ein Traum von Ärzten und Wissenschaftlern. Mit einem Paradigmenwechsel zu einer zellbasierten Medizin auf Basis innovativer Einzelzelltechnologien erscheint eine Umsetzung des Traums in den nächsten Jahren so realistisch wie nie zuvor.

3 Wirtschaftliches Potential

In einer zellbasierten Medizin auf der Basis von Einzelzellanalysen entstehen durch interdisziplinäre Entwicklung und Nutzung innovativer biologischer Technologien mit Integration neuer IT Lösungen nicht nur vollkommen neue wissenschaftliche und medizinische Kompetenzen, sondern auch wertvolle biomedizinische Daten und Produkte von hoher wirtschaftlicher Relevanz. Ein Beispiel für die wirtschaftliche Relevanz ist der bislang ineffiziente Prozess der Medikamentenentwicklung: durch unpräzise, grobe Analysen möglicher Zielstrukturen im erkrankten Gewebe – statt räumlich präzise auf Einzelzell-Niveau – werden oft falsche Angriffspunkte oder therapeutische *Targets* identifiziert. Die Entwicklung der entsprechenden Wirkstoffe zu einem neuen Medikament verläuft dann über ein mehrstufiges Verfahren. Von der Idee bis zur ersten Zulassung dauert es im Durchschnitt mehr als 13 Jahre. Ein großer Teil dieser Zeit dient dazu, in klinischen Studien die Wirksamkeit und Verträglichkeit zu prüfen. Häufig zeigt sich die mangelnde Wirksamkeit eines neuen Medikaments erst in der späten Phase klinischer Studien. Dies führt dazu, dass ein Pharmaunternehmen derzeit geschätzte 2,4 Milliarden Euro investiert, um ein einziges Medikament zuzulassen¹³. Ein Hauptfaktor dieser hohen Kosten ist die Tatsache, dass nur etwa 11% aller identifizierten und potenziell wirksamen Substanzen letztendlich eine Marktzulassung erhalten¹³. Viele Substanzen, die befohrt werden, erweisen sich u.a. aus den oben genannten Gründen der bislang unpräzisen Target-Identifizierung später als nicht ausreichend wirksam oder verträglich. In diesem Markt hat das BioIT Konzept einer präzisen, zellbasierten Medizin auf der Basis von Einzelzellanalysen somit das wirtschaftliche Potential, zu Kosteneinsparungen in hoher mehrstelliger Milliardenhöhe zu führen und der deutschen Pharmaindustrie einen signifikanten Wettbewerbsvorteil zu verschaffen. Realistisch zu erwartende gesundheitsökonomische Einsparungen in den direkten und indirekten Krankheitskosten einer alternden Bevölkerung durch zellbasierte Medizin liegen ebenfalls in hoher mehrstelliger Milliardenhöhe.

4 Ein Anwendungsbeispiel für den medizinischer Paradigmenwechsel durch Einzelzelltechnologien: *Virchow 2.0* und die *Berliner Zellklinik*

In Berlin bietet sich derzeit die historische Chance, mit dem Konzept *Virchow 2.0* und der *Berliner Zellklinik* als Herzstück die Vision einer zellbasierten Medizin unter Nutzung von Einzelzelltechnologien umzusetzen. Die Wurzeln dieser Berliner Vision reichen in das Jahr 1858 zurück: die revolutionäre Erkenntnis des Charité-Pathologen Rudolf Virchow besagte bereits damals, dass Krankheiten auf Störungen der Körperzellen basieren¹⁴. Rudolf Virchow konnte mit seinem Mikroskop allerdings nur sehr grob von außen auf die Zellen schauen. Heute haben wir durch BioIT Innovationen ungeahnte neue Möglichkeiten, um die von Virchow begonnene Entdeckungsreise in den Ursprung der Krankheiten erfolgreich zu Ende zu führen und für viele Patienten zu nutzen: wir können viele zelluläre Vorgänge besser verstehen sowie Krankheiten früher diagnostizieren und gezielter behandeln. Ebenso können die Gründe für ein Therapieversagen besser verstanden und behoben werden. *Virchow 2.0* ist somit ein ideales Beispiel für die Chancen einer Neuausrichtung medizinischer Konzepte durch Verschmelzen von Bio und IT mit resultierendem gesellschaftlichem Mehrwert für eine breite Bevölkerungsschicht.

Virchow 2.0 ist ein Modellprojekt aller Berliner Wissenschaftsinstitutionen und ihrer nationalen und internationalen Netzwerke sowie führender Industrievertreter. Mit der *Berliner Zellklinik* als Kernelement des Konzepts soll eine weltweit richtungweisende, neuartige biomedizinische Institution im Sinne eines lebendigen, flexiblen, anpassungsfähigen Organismus an der Schnittfläche von Biotechnologie, IT und Medizin entstehen. Das Konzept beruht auf der effizienten Nutzung innovativer Einzelzellanalytik sowie der Integration biologischer und künstlicher Intelligenz zur Umsetzung der Vision einer präemptiven und interzeptionellen zellbasierten Medizin. Dabei soll die momentan hochinvasive, teure und oft nicht erfolgreiche Behandlung schwerer Erkrankungen möglichst durch ein nicht-invasives, präzises und sensibles Monitoring der Zellen im menschlichen Körper ersetzt werden, um schon bei kleinen pathologischen Veränderungen die betroffenen Zellen gezielt heilen zu können.

In der geplanten Berliner Zellklinik geht es um die Weiterentwicklung und Anwendung dieser und weiterer innovativer Technologien, Diagnostik- und Behandlungsmethoden unter Nutzung patientennaher humaner Modelle. Während der Patient in der Charité nach dem besten heutigen Stand des medizinischen Wissens behandelt wird, werden parallel in der Berliner Zellklinik mit Hilfe seines Biomaterials biologische programmierbare „Avatare“ seiner individuellen Erkrankung entwickelt. Das erkrankte Gewebe des Patienten wird mit verschiedenen Methoden der Einzelzellanalytik in hoher Auflösung untersucht und datenwissenschaftlich interpretiert. So können in bislang ungeahnter Präzision geeignete therapeutische Angriffspunkte identifiziert werden. Die erkrankten Zellen werden in 3D Zellkulturen („Organoide“) und patientenabgeleiteten Tiermodellen am Leben erhalten. An ihnen kann die Wirkung gezielter Medikamente effizient getestet werden, ohne dass der Patient unnötigen Nebenwirkungen ausgesetzt werden muss. Auf diese Weise können zuverlässige Vorhersagen zum Ansprechen der Erkrankung getroffen werden und der Patient bekommt eine optimale Behandlung, die auf die zellulären

Eigenschaften seiner individuellen Krankheit zugeschnitten ist. In jedes wissenschaftliche Programm müssen die Möglichkeiten der Mathematik und Bioinformatik, der künstlichen Intelligenz und des maschinellen Lernens sinnvoll integriert werden. Die an der *Zellklinik* beteiligten Wissenschaftler nehmen an virtuellen Klinikkonferenzen teil und multidisziplinäre Teams werden die neuen Erkenntnisse aus der *Berliner Zellklinik* direkt zu einer Evolution von Diagnostik und Therapie an das Krankenbett führen. Umgekehrt erfolgt die reverse Translation durch Rückkopplung klinischer Beobachtungen direkt in die Forschungslabore.

Die ersten Schritte der medizinischen Transformation sollen zunächst in den großen Volkskrankheiten stattfinden: 1) Krebs, 2) Kardiovaskuläre und Metabolische Erkrankungen, 3) Neurologische Erkrankungen und 4) Infektions-/Immunerkrankungen². Alle genannten Erkrankungen stellen eine ernsthafte Bedrohung für die Gesundheit der Bevölkerung sowie für die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems dar. Die Problematik dieser Krankheiten zu lösen ist daher eine klare und vordringliche gesellschaftliche Aufgabe.

Um erfolgreich zu sein, muss die *Berliner Zellklinik* als hochspezialisiertes Modell angewandter BioIT Forschung für den Menschen nicht nur in Technologieentwicklung, Datenwissenschaft und biomedizinischer, patientennaher Forschung neue Maßstäbe setzen. Im Wettbewerb um die besten Köpfe und Ideen muss auf der Basis einer ausgezeichneten Lehre ein attraktives interdisziplinäres Arbeitsumfeld mit lebenslangen Entwicklungsperspektiven geschaffen werden. An der Berliner Zellklinik sollen lebenslange Karrierewege für Mediziner, Naturwissenschaftler und Datenwissenschaftler von der Schule bis zur Professur entwickelt, systematisch gefördert und erfolgreich gestaltet werden. Innovative Ausbildungs-Angebote sollen die traditionellen Grenzen der wissenschaftlichen Disziplinen durch „Cross-Training“ durchbrechen und zahlreichen talentierten jungen Menschen helfen, ihre Potentiale auszuschöpfen.

Ebenso müssen vollkommen neue Wege in Industriekooperation und Technologie-Transfer besritten werden. Es gilt, frühzeitige Schulungskonzepte zu implementieren, die den medizinischen, naturwissenschaftlichen und bioinformatischen Nachwuchs befähigen, sich mit dem Thema „Ausgründung“ fundiert zu beschäftigen und die bislang existierenden Hürden dazu abzubauen. In den Industriekooperationen sollte insbesondere auch ein bilateraler Austausch wissenschaftlicher MitarbeiterInnen erfolgen („Cross-Culture“).

Des Weiteren ist für den Erfolg von *Virchow 2.0* eine intensive regionale, nationale und europaweite Vernetzung unabdingbar. Unter dem Dach des *LifeTime* Konsortium sollen europaweit nationale Zellzentren entstehen. Optimale Forschungsbedingungen zu schaffen, um Volkskrankheiten zu bekämpfen, ist auch ein zentrales Anliegen der vom Bundesforschungsministerium geförderten Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG). Keines dieser Zentren legt allerdings bisher einen Fokus auf die Entwicklung von Konzepten der zellbasierten Medizin. Dennoch ist eine aktive Vernetzung der Berliner Zellklinik mit den DZGs aufgrund der Erschließung großer Patientenkohorten für die Einführung technologischer Innovationen und synergistischer Aktivitäten zu neuen Biomarkern, Diagnostik- und Therapiekonzepten extrem wünschenswert. Um diese nationale Vernetzung schnellstmöglichst und flächendeckend voranzubringen, ist ein innovatives Förderprogramm erforderlich.

5 Herausforderungen

Die Einführung neuer BioIT Konzepte wie das der zellbasierten Medizin auf der Basis von Einzelzelltechnologien hat nicht nur erhebliche Potentiale, sondern in der Umsetzung auch verschiedene gesellschaftliche, medizinische, ethische, rechtliche und wirtschaftliche Herausforderungen.

Kommunikation

Etablierung und Erfolg neuer Technologien hängen zentral von ihrer gesellschaftlichen Wahrnehmung und Akzeptanz ab. Die Präsenz des Themas Einzelzellanalyse in den Medien sowie die Anzahl öffentlicher Veranstaltungen belegen das hohe gesellschaftliche Interesse an der Thematik^{1,2}. Die Chancen der neuen Konzepte müssen der breiten Bevölkerung erklärt werden. Dabei muss auch der Fortbildung im Umgang mit BioIT Technologien Raum eingeräumt werden. Ein zu erwartender Paradigmenwechsel in der Medizin muss zudem allen Stakeholdern des Gesundheitssystems einschließlich der Ärzteschaft plausibel gemacht werden, um bei allen eine ausreichende Unterstützung für das erforderliche Change-Management zu erreichen. Das Konzept zellbasierter Medizin erfordert die Einführung neuer Patientenpfade unter Berücksichtigung adäquater Nutzung des jeweiligen Biomaterials. Die enge Verzahnung von Forschungsinstituten und Kliniken garantiert hierbei einen schnellen Transfer der Erkenntnisse an das Krankenbett. Aufklärungsarbeit für eine neue Kultur des Miteinanders ist auch an der Schnittfläche von akademischer Forschung und Industrie zu leisten. Es werden neuartige Public-Private-Partnership Modelle benötigt, um die Ergebnisse BioIT-basierter Innovationen effizient für die Gesellschaft zugänglich zu machen.

Ethische und rechtliche Aspekte

Im Bereich personenbezogener Daten wirft die Einzelzellbiologie keine prinzipiell neuen ethischen Fragen auf. Jedoch

stellt die Präzision der Analyse neue Herausforderungen für den adäquaten Schutz sensibler medizinischer Daten dar. Der Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp könnte präzise Vorhersagen über zukünftige Erkrankungen oder Krankheitsverläufe ermöglichen. Dies eröffnet eine neue Dimension der individuellen Bestimmtheit und beinhaltet Aspekte einer möglichen persönlichen Stigmatisierung, die im Hinblick auf ihre ethischen und sozialpolitischen Implikationen diskutiert werden müssen. Die Datensouveränität von PatientInnen ist dabei unbedingt zu wahren.

Es geht vor allem um einen Wertekonflikt: dem Interesse an Datensouveränität und der Sorge vor Datenmissbrauch steht das Interesse der möglichst umfassenden Datenerhebung mit dem Ziel der Erkenntnisgewinnung gegenüber^{1,2}. Ein adäquater Datenschutz muss das Resultat einer sinnvollen Kosten-Nutzen-Abwägung für das Individuum und die Gesellschaft sein und durch möglichst schlanke regulatorische Prozesse unterstützt werden. Es ist zu prüfen, inwieweit bestehende Regeln für eine ausreichende Datensicherheit an die neuen Möglichkeiten angepasst werden müssen. Adressiert werden können Datenschutzfragen durch einen angemessenen *Informed Consent*, wenn betroffene Personen der Nutzung ihrer Biomaterialien zur Datengewinnung nach umfassender und verständlicher Aufklärung zustimmen. Neben dem Problem der Aufklärung über ungewisse Nutzungsmöglichkeiten stellt sich die Frage, wie weit eine Zustimmung hier gehen kann. Im Ergebnis ist ein breites Einverständnis („Broad Consent“) ohne Limitation auf prospektiv definierte, einzelne Forschungsprojekte erforderlich. Die Dynamik der BioIT Entwicklungen ist in so schneller Zeitabfolge zu erwarten, dass das Einholen einer erneuten Einverständniserklärung zur Biomaterialnutzung für jedes einzelne Projekt („Narrow Consent“) nicht realistisch umsetzbar ist und den medizinischen Fortschritt signifikant hemmen würde. Ein weiterer Aspekt ist das Problem des Datenaustausches zwischen Forschenden über Grenzen hinweg bei internationalen Forschungsprojekten mit Partnern, deren Datenschutzbestimmungen nicht unbedingt denen in der Europäischen Union entsprechen. Es wird wichtig sein, standardisierte Verfahren für eine Aufklärung und informierte Zustimmung sowohl für die Anwendung von Einzelzelltechnologien als auch für die Forschung mit personalisierten Daten zu etablieren.

Wie bei jeder neuen Medizin- oder Biotechnologie stellen sich mit Blick auf die Gesellschaft auch Gerechtigkeits- und Priorisierungsfragen. Diese reichen von der Allokation von Forschungsgeldern bis zur Ebene der Patientenversorgung¹. Werden die Kosten für den Zugang zu den erhobenen Daten aus Einzelzellanalysen sehr hoch, könnten diese für nur wenige oder selbstzahlende PatientInnen zur Behandlungsplanung zur Verfügung gestellt werden. Eine Stratifizierung in Patientenuntergruppen könnte dazu führen, dass relativ kleine Gruppen relativ teure Medikamente benötigen und bestimmte Gruppen von der Versorgung wegen zu hoher Kosten ausgeschlossen werden. Patienten und Patientinnen mit seltenen Erkrankungen sind hier besonders gefährdet¹.

Infrastrukturelle Anforderungen

Die wahrscheinlich wichtigste Anforderung für die nachhaltige Nutzung und zeitnahe medizinische Anwendung von Einzelzelldaten ist die Entwicklung geeigneter Forschungsstrukturen, die alle relevanten interdisziplinären Fachkompetenzen miteinander verbinden. Der technologische Fortschritt leidet heute unter einer ineffizienten Fragmentierung sowohl in akademischer Wissenschaft als auch in der Industrie. Hinzu kommt häufig eine deutliche Ferne zur Anwendung. Das Innovationssystem für BioIT ist in Deutschland für die neuen Anforderungen bislang unzureichend aufgestellt. Dadurch profitiert die Bevölkerung oft erst sehr spät von herausragenden wissenschaftlichen Entwicklungen.

In einigen spezialisierten deutschen Zentren wurden aber bereits sehr überzeugende erste Ansätze in der Einzelzelltechnologienutzung entwickelt^{1,2}. Diese Zentren haben neben der experimentellen Infrastruktur auch international kompetitive Methoden zur Datenerfassung, -speicherung und -interpretation erarbeitet^{1,2}. Die entsprechende bioinformatische Datenanalyse stellt die Medizin allerdings vor große Herausforderungen, auf die die Dateninfrastruktur in Deutschland noch nicht flächendeckend eingestellt ist. Für die klinische Nutzung von Einzelzelldaten müssen standardisierte Abläufe geschaffen werden. Die *Medizininformatik-Initiative* kann hierfür geeignete Rahmenbedingungen schaffen. Für eine breite Nutzung der Daten sollten geeignete Datenstrukturen mit einheitlichen Dokumentationsstandards aufgebaut werden und geeignete Bedingungen für die Datensicherung und Datensicherheit schaffen. Dies sollte sich auch in der *Nationalen Forschungsdateninfrastruktur* (NFDI) widerspiegeln¹.

Einige Kernstrukturen für die weitere Entwicklung von Einzelzelltechnologien wurden also in Deutschland in den letzten Jahren aufgebaut. Es gilt nun, diese Stärken zu bewahren und weiter auszubauen. Wenn einzelne Standorte kompetitiv bleiben wollen, müssen technische Investitionen schnell erfolgen und eine direkte Nähe von Forschung und Klinik in neuen Gebäudestrukturen sichergestellt werden. Die Entwicklung und Implementierung hochpreisiger Technologien und ihre medizinische Anwendung an großen Patientenkohorten können nur erfolgreich bewältigt werden, wenn entsprechende Investitionen in die besten BioIT Innovationen getätigt werden. Um zu einem Innovationsmotor für die Biomedizin und die Gesundheitsindustrie zu werden, sind Förderprogramme zur nationalen und internationalen Vernetzung führender Wissenschaftler mit dem Ziel einer gelebten Interdisziplinarität und unmittelbaren Nähe zur Anwendung erforderlich sowie die Implementierung gezielter Ausbildungs- und Transferprogramme für effiziente Biotech-Ausgründungen. Auf diese Weise kann die Konzentration anwendungsnaher zellbasierter BioIT Wissenschaft in nationalen Kernzentren und ihren Netzwerken zukünftig die Gesundheitschancen des Individuums in Europa signifikant erhöhen.

6 Verwendete Literatur

- 1 Walter, J & Schickl H. Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften 2019.
- 2 Rajewsky, N & Almouzni G & Gorski S et al. LifeTime and improving European Healthcare through cell-based interceptive medicine. *Nature* 2020 in press (online Sep 7, >200 co-co-authors)
<https://vis.sciencemag.org/breakthrough2018/index.html>
- 3 Karaiskos, N. et al. The *Drosophila* embryo at single-cell transcriptome resolution. *Science* 2017. doi/10.1126/science.aan3235
- 4 Spanjaard B et al. Simultaneous lineage tracing and cell-type identification using CRISPR-Cas9-induced genetic scars, *Nature Biotechnology* 2018, Vol. 36, p. 469.
- 5 Plass M et al. Cell type atlas and lineage tree of a whole complex animal by single-cell transcriptomics, *Science* 2018, doi:10.1126/scienc.aaq1723
- 6 Bericht Gesundheit in Deutschland 2015, RKI
- 7 Wilk, A.J., Rustagi, A., Zhao, N.Q. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med* 26, 1070–1076 (2020).
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0944-y>
- 9 Chua, R.L., Lukassen, S., Trump, S. et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat Biotechnol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0602-4>
- 10 Lee JS, Park S, Jeong HW et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Science Immunology* 2020: DOI: 10.1126/sciimmunol.abd1554
- 11 Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020;181(5):1016-1035.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
- 12 Bost P, Giladi A, Liu Y et al. Host-Viral Infection Maps Reveal Signatures of Severe COVID-19 Patients. *Cell*. 2020;181(7):1475-1488.e12.
doi: 10.1016/j.cell.2020.05.006.
- 13 <https://medicro.de/blog/2017/08/25/kosten-der-arzneimittelentwicklung/>
- 14 *Virchow, Rudolf: Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre.* Hirschwald, Berlin, 1858.