

Daniel Pfeifer und Jochen Schäfer

Zukunftsperspektive Metagenomik

Ein neuartiger Ansatz zur Entdeckung chronischer Infektionen wie Borreliose

Ein neuer Ansatz zur Erregerdiagnostik beim Menschen steht in den Startlöchern. Pate hierfür ist die Metagenomik: Dies ist der allgemeine Begriff aus der Biologie zur ungerichteten DNA-Analyse aus Umweltproben. In der Anwendung auf den Menschen nutzt man eine Speichel- oder Blutprobe zur Analyse des menschlichen Erbguts (DNA).

Labore analysieren dabei die komplette DNA aus der Probe. So werden auch solche DNA-Fragmente gefunden, die gar nicht vom Menschen stammen. Dies kann man sich für die Erregerdiagnostik zunutze machen. Mit Rechenverfahren lässt sich feststellen, von welchen Lebewesen beziehungsweise Erregern die DNA-Fragmente wahrscheinlich stammen. Somit kann man etwa verborgenen Infektionen auf die Spur kommen.

Mit moderaten Kosten können Interessierte auch heute schon ihre persönliche DNA komplett analysieren lassen: Dazu schickt man eine Speichel- oder Blutprobe an ein Labor. Anmeldung, Bezahlung und Abwicklung (im Bereich von etwa 200 bis 500 Euro) bleiben privat und laufen komplett über eine Web-Anwendung des entsprechenden Labors. Das Ergebnis wird meist nach einigen Wochen bis Monaten geliefert und umfasst einen Satz von riesigen Dateien mit teils über 100 GB Größe. Man spricht vom Whole Genome Sequencing, also von der Komplettanalyse der DNA eines Menschen. Entsprechende Dateien kann man sich als Kunde dann über das Internet herunterladen und speichern.



1. Arzt/Patient: Probeentnahme und Versenden der Probe ans DNA-Labor.
2. Im Labor: Analyse liefert DNA-Fragmente in Dateien zum Herunterladen.
3. Analyse am Rechner: Zuordnung der DNA-Fragmente zum Menschen bzw. zu Erregern.
4. Wissenschaftler/Arzt/Patient: Bewertung der Analyseergebnisse, insbesondere welche Erreger-DNA wurde wie häufig gezählt.

Stichwort Metagenomik

Metagenomik ist ein Forschungsgebiet der Biowissenschaften, bei dem genetisches Material direkt aus Umweltproben extrahiert, sequenziert und analysiert wird. Dies unterscheidet es von klassischen mikrobiologischen Methoden, bei denen Mikroorganismen vor der DNA-Extraktion kultiviert werden.

Eine Datenbank mit 130.000 DNA-Sequenzen

Der bisher vordringliche Nutzen des Whole Genome Sequencing ist die Entdeckung von genetischen Dispositionen zu Krankheiten aufgrund individueller Abweichungen der analysierten DNA im Vergleich zur Standard-DNA des Menschen. Dies basiert auf einer Verarbeitung der Analysedateien. Man kann beispielsweise feststellen, ob man ein Problem im MTHFR-Gen hat, welches zu einem Rückgang des Folatpiegels (Vitamin B9) im Blut führen kann. Durch Supplementierung mit Folat lässt sich dies etwas ausgleichen.

Sozusagen nebenbei enthalten die Dateien aber auch DNA-Fragmente von anderen Lebewesen wie etwa Bakterien oder im Fall einer Speichelprobe auch von Pflanzen aus Speiseresten. Denn die Labore analysieren völlig automatisiert einfach alle DNA-Fragmente aus einer Probe. Erst im Nachhinein werden diese durch informationstechnische Analysen größtenteils dem menschlichen Erbgut für das Whole Genome Sequencing zugeordnet. Was übrig bleibt, ist eben nicht-menschlich und kann häufig eindeutig zum Beispiel einem bestimmten Bakterium zugeordnet werden.

Zur Analyse der nicht-menschlichen DNA-Fragmente vergleicht man diese mit der Standard-DNA aller bekannter und

schon sequenzierter Bakterien, Pilzen, Viren und so weiter. Diese Standard-DNA ist über eine zentrale Online-Datenbank aus den USA verfügbar. Sie umfasst das bereits analysierte Erbgut von mehr als 130.000 Lebewesen. Mehrere Analysetreffer etwa bezüglich der DNA einer Borrelien-Spezies deuten dann zum Beispiel auf eine bestehende Borreliose-Infektion des Probanden hin.

Der Unterschied zu anderen diagnostischen Verfahren

Anders als bei anderen diagnostischen Verfahren ist dieser Test sehr breit angelegt – das heißt, er zielt nicht auf eine bestimmte Art von Erregern ab. Denn solange von einem der bekannten Erreger ein eindeutiges DNA-Fragment gefunden und analysiert wurde, wird der Test dies anzeigen.

Auch mit der geläufigen PCR-Analyse hat der Ansatz wenig gemein: Bei der PCR-Analyse sucht ein entsprechendes Labor nach einem bestimmten, vom Labor vorgegebenen DNA-Abschnitt eines Erregers in einer Probe. Wird genau dieser Abschnitt nicht gefunden, fällt der Test negativ aus. Eng verwandte Erreger, die genau diesen Abschnitt nicht in ihrer DNA haben, werden somit auch nicht gefunden.

Dies kann ein Problem etwa bei der Borreliose sein, weil es diverse pathogene Borrelien-Spezies gibt und diese nach aktuellem wissenschaftlichem Stand auch nur selten im Blut vorkommen. Mittels Metagenomik können hingegen Dutzende verschiedene Standard-DNAs von Borrelien zum Vergleichen komplett genutzt werden - einschließlich wenig geläufiger Spezies wie etwa *Borrelia valaisiana* oder *Borrelia miyamotoi*. Dadurch wird die Chance auf einen echten Treffer massiv erhöht.

Aufwand und Validierung sind noch Probleme

Die Probleme des Verfahrens sind zum einen der hohe informationstechnische Aufwand, denn es sind spezielle Computer-Systeme mit hoher Speicher- und Rechenkapazität nötig. Auch die optimale Konfiguration solcher Systeme für die Analyse bildet eine Herausforderung. Allgemein ist der Ansatz in einer frühen Phase. Erste Forschungsprojekte wie bei der Fraunhofer-Gesellschaft kümmern sich darum. Auch bei der Techniker Krankenkasse läuft derzeit eine entsprechende Kampagne mit 400 Patienten.

Ein weiteres Problem ist die noch nicht ausreichende wissenschaftliche Validierung: Letztlich müssen die Ergebnisse immer mit anderen Laborbefunden abgeglichen werden, solange die Zuverlässigkeit des Verfahrens noch nicht über Studien abgesichert wurde. Einige private Enthusiasten mit Interesse am Thema „chronische Infektionen“ analysieren ihre DNA-Daten dennoch bereits in Eigenregie. Selbst die Laborgeräte zur DNA-Analyse werden immer kleiner und billiger, sodass sich auch Allgemeinärzte so etwas zur Diagnostik voraussichtlich bald leisten könnten.

Mit Blick in die Zukunft könnte der Ansatz zu einer Revolution in der Erregerdiagnostik führen und einige althergebrachten Labormethoden verdrängen. Auch bietet dies die Chance, verborgene und bisher schwer diagnostizierbare Infektionen zu befunden. Insbesondere in der Diskussion um die chronische Borreliose kann dies zu einem Durchbruch führen.



Kontakt

Prof. Dr. Daniel Pfeifer
Bereiche Angewandte Informatik und
Medizinische Informatik, Fakultät IT

Hochschule Heilbronn
Heilbronn University
Max-Planck-Str. 39
D-74081 Heilbronn

E-Mail: daniel.pfeifer@hs-heilbronn.de
Web: <http://www.hs-heilbronn.de/daniel.pfeifer>

Weiterführende Informationen:

Projekt des Fraunhofer-Instituts:



Positionspapier der Konrad-Adenauer-Stiftung zum Genom-Sequenzierung:

