

Genombasierte Diagnostik von Krankheitserregern

Ziele der Aktivität/des Projekts	Das Ziel dieses Forschungsfelds, das mehrere Subprojekte inkludiert, ist es Krankheitserreger so zu verstehen, dass sie frühzeitig erkannt werden und die Behandlung von Erkrankungen/Infektionen wissenschaftlich/modellbasiert (und nicht nur empirisch) durchgeführt werden kann, um das optimale Ergebnis für den/die Patienten/in zu erzielen (im Sinne der Präzisions- bzw. individuellen Medizin).
Projektverantwortliche	Univ.-Prof. Mag. Dr. Thomas Rattei und PostDoc MitarbeiterInnen sowie DissertantInnen der Division of Computational Systems Biology (Universität Wien, Fakultät für Lebenswissenschaften, Department für Mikrobiologie und Ökosystemforschung), die die in den einzelnen Subprojekten mitarbeiten (z.B. Dr. Thomas Nussbaumer, MSc; Thomas Weinmaier, MSc).
Kooperationspartner	<p>Die Medizin stellt die Proben, Fallbesprechungen und die medizinische Expertise zur Verfügung (je nach Projekt unterschiedliche Krankenhäuser als Kooperationspartner; z.B. AKH, Medizinische Universität Wien, AGES, Robert Koch-Institut Berlin, Universitätskrankenhaus Lübeck).</p> <p>Die Mikrobiologie liefert das grundsätzliche Verständnis für Symbiosen, das wichtig ist, um Krankheitserreger zu verstehen (Univ.-Prof. Mag. Dr. Michael Wagner und Univ.-Prof. Dr. Matthias Horn, Department für Mikrobiologie und Ökosystemforschung).</p> <p>Zudem ist in die verschiedenen Projekte ein großes Netzwerk von BioinformatikerInnen eingebunden (z.B. Prof. Ivo Hofacker, Fakultät für Chemie; Gruppe von Prof. Peer Bork, European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg).</p>

Projektbeschreibung

Das Forschungsfeld wird seit 2010 an der Universität Wien betrieben. Die verschiedenen Projekte werden primär über den FWF und EU Mittel (hauptsächlich ERA-Net Projekte) finanziert. Jedes Projekt arbeitet mit bestimmten Erregern. Ein Schwerpunkt hierbei bildet die Arbeit mit Chlamydien. Eine Fragestellung hierbei ist, ob Infektionen von Chlamydien in verschiedenen Organen (z.B. in den Augen) durch eine Differenzierung in den Erregern selbst bedingt sind. In Entwicklungsländern ist ein wesentliches Thema, das z.B. Mütter häufig durch infizierte Kinder, die die Infektion zumeist ohne Folgen überstehen, selbst infiziert werden. Bei den Müttern kommt es zum Ausbruch der Erkrankung und zur Erblindung. In armen Ländern ist das ein großes Problem, da die Frauen dadurch, da sie nicht mehr arbeitsfähig sind, oft stark an den Rand der Gesellschaft rücken. Die Ursache für diese Erblindung ist vermeidbar, indem man die Erkrankung verhindert. In Europa entstehen Chlamydieninfektionen hauptsächlich durch sexuelle Übertragung, was zu einer Unfruchtbarkeit führen kann. Bisher erfolgt die Behandlung auf Basis empirischer Ergebnisse – es wird erkannt dass eine Chlamydieninfektion besteht und diese wird mit einem sich als wirksam erwiesenen Antibiotikum behandelt. Es stellt sich erst (spät) nach der Behandlung heraus, ob die Infektion Folgen, wie zum Beispiel eine Unfruchtbarkeit, hat. Die zentrale Frage ist, ob bzw. wie man dies bereits am Anfang, im Zuge der Erkrankungsdiagnose selbst, erkennen kann.

Ein Zugang hierfür ist die Sequenzierung des Genoms des Erregers. Das Genom hat einerseits eine Fingerabdruckfunktion – man kann also erkennen ob eine Chlamydieninfektion vorliegt. Darüber hinaus ist es aber auch möglich zu analysieren, wie riskant der Erreger ist und zu welchen

Nebenwirkungen er führen könnte. Für diese Analyse braucht es aufgrund der Menge an Information – der Datensatz eines Bakteriengenoms umfasst ca. 1 Millionen DNA-Bausteine – eine Software. Die Aufgabe der Bioinformatik ist primär die Softwareentwicklung zur Analyse der Genome, aber auch die Analyse von Daten in Pilotprojekten, um die Funktion der Software zu überprüfen und anzupassen. Für die Analyse von Chlamydien wurden beispielsweise bislang primär Proben aus Europa verwendet, da diese von Krankenhäusern gut konserviert zur Verfügung gestellt werden müssen, was in Entwicklungsländern oft nicht möglich ist. So konnten die Prinzipien der Erreger verstanden werden und es zeigte sich, dass es eine Differenzierung der Erreger in Abhängigkeit des Infektionsorts gibt – man kann im Erbgut Unterschiede zwischen Erregern erkennen, die an unterschiedlichen Orte infizieren (wie z.B. an Schleimhäuten, den Augen, respiratorisch oder am Lymphsystem).

Aufgrund der universell gültigen molekularen Prinzipien ist es das Ziel, bei der Entwicklung einer Software möglichst generisch zu arbeiten und eine möglichst breite Anwendbarkeit zu erreichen. Dafür ist es aber notwendig Referenzdatensätze für verschiedene Erreger zur Verfügung zu stellen, denn die Analyse funktioniert derzeit über den Genomvergleich. Wenn eine Software zur Routine geworden ist, ist die Arbeit der Bioinformatik generell beendet und es wird nur noch eingegriffen, wenn etwas nicht mehr funktioniert oder wenn die Software veraltet ist.

Ergebnisse/Wirkung

Die Genombasierte Diagnostik ist eine völlig neue Art der Diagnosestellung in der Medizin, die deutlich schneller geht als bisherige Methoden (wie zum Beispiel das Anlegen von Kulturen, bei denen man oft Tage auf das Ergebnis warten musste). Bei der Genombasierten Diagnostik entstehen Datensätze, die über eine Software analysiert werden, was sowohl für das Monitoring (im Sinne der Prävention, vor Ausbruch einer Erkrankung), die Diagnose als auch die Therapie einer Erkrankung genutzt werden kann. Die Wirkmechanismen sind hierbei universell – die Wirkmechanismen zwischen einem Bakterium und einer Amöbe oder einem Bakterium und einer Pflanze sind molekular vergleichbar. Daher werden bei den Analysen verschiedenster Organismen auch die gleichen Genomsequenzierungstechniken angewandt. Die Methoden werden teilweise in völlig anderen Bereichen entwickelt und werden plötzlich relevant für die Analyse von Krankheitserregern. Daher kann und sollte bioinformatische Forschung auf dem Gebiet der Genombasierten Diagnostik nicht ausschließlich in einem speziellen Anwendungsbereich – z.B. im Bereich der Chlamydienerreger – angesiedelt werden oder verhaftet bleiben.

Die Ergebnisse werden in erster Linie über Publikationen nach außen transportiert – so kann auf den weiteren Forschungsverlauf Einfluss genommen werden. In der Bioinformatik gibt es darüber hinaus den Bereich der Softwarenutzung. Die Nutzerfrequenz der Ressourcen, die von der Division bereitgestellt werden, beträgt bis zu 2000 BesucherInnen einer Webseite pro Woche. Das sind primär ForscherInnen (z.B. an medizinischen Einrichtungen), die die Software für die Analyse von verschiedensten Krankheitserregern nutzen.

Eine weitere Ebene ergibt sich über die Mitarbeit in verschiedenen medizinischen Fachgesellschaften (z.B. Labormedizin oder klinische Diagnostik) – hier ergibt sich die Möglichkeit MedizinerInnen mit dem gewonnen Wissen zu beeinflussen, besonders auch bei der Etablierung neuer Standards in Behandlung und Diagnostik. Diese Mitarbeit mündet teilweise auch in Weiterbildungsangeboten, wie zum Beispiel Seminaren, in denen Bioinformatik in die Medizin gebracht wird, um die Generation an WissenschaftlerInnen auszubilden, die in Zukunft eine breite Anwendung der Technologien möglich machen. Die Bioinformatik als Schnittstellenwissenschaft zwischen Biologie und Informatik ist für die Transition vom Algorithmus über das biologische Verständnis zum medizinischen Anwendungsfall bis hin in die tägliche Anwendung eine Notwendigkeit und als Fachgebiet nicht austauschbar. Das gleiche betrifft auch den Aufbau einer nationalen Infrastruktur – Univ.-Prof. Mag. Dr. Thomas Rattei koordiniert derzeit den Aufbau einer Bioinformatik-Infrastruktur in Österreich. Österreich ist auch dabei sich in eine europäische Bioinformatik-Infrastruktur zu integrieren. Eine breite Vernetzung zu anderen Fachbereichen ist sehr wichtig, da auch Software-Infrastruktur weiterentwickelt und gewartet werden muss. Dies ist nicht mehr die Aufgabe der Division, aber es braucht hierfür technische Expertise, die durch entsprechende Vernetzung gesichert werden kann. Ohne eine Dateninfrastruktur ist ein Fortschritt

auf dem Gebiet der Bioinformatik nicht möglich – ein ständiger Austausch aller beteiligten Systeme ist existentiell.

Qualitätssicherung/Überprüfung der Zielerreichung

Um die Softwarenutzung zu erfassen, wird über ein technisches Monitoring überprüft, wer die Software wie häufig nutzt. Dafür werden zum Beispiel Google-Werkzeuge verwendet, die in den Webseiten selbst eingebaut sind. Hierdurch kann man auch bestimmte Notwendigkeiten für die Entwicklung und das Design erkennen – zum Beispiel wie viele Personen die Webseiten über das Handy nutzen und ob dies spezifisch im Design der Webseiten berücksichtigt werden muss. Auch die Funktion der Programme wird so technisch überwacht.

Homepage/ Publikationen

Homepage der Division (<http://cube.univie.ac.at>)

EffectiveDB Software und Datenbank (<http://effectivedb.org>)

Chlamydiae Genomes Re-Annotation Initiative (<http://cube.univie.ac.at/research/reannotation>)

Weinmaier, T., Hoser, J., Eck, S., Kaufhold, I., Shima, K., Strom, T. M., ... & Rupp, J. (2015). Genomic factors related to tissue tropism in *Chlamydia pneumoniae* infection. *BMC genomics*, 16(1), 1. (<http://bmcbgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12864-015-1377-8>)

Collingro, A., Tischler, P., Weinmaier, T., Penz, T., Heinz, E., Brunham, R. C., ... & Friedman, M. G. (2011). Unity in variety—the pan-genome of the Chlamydiae. *Molecular biology and evolution*, 28(12), 3253-3270. (<http://mbe.oxfordjournals.org/content/28/12/3253>)