

36.000 Proben in einer Nacht

Ein neu entwickeltes Verfahren soll es zukünftig ermöglichen, tausende Proben in nur 24 Stunden auf das Coronavirus zu testen. Ein Einsatzbereich wäre das Monitoring größerer Personengruppen, etwa in Firmen, die in regelmäßigen Abständen getestet werden, erklärt der ÖAW-Molekularbiologe Ulrich Elling im Interview.

Eines der wichtigsten Instrumente im Kampf gegen die Corona-Pandemie sind Tests auf das [Virus](#). Weltweit arbeiten Wissenschaftler/innen daran, zusätzlich zu den herkömmlichen PCR-Tests weitere Verfahren zu entwickeln, die für bestimmte Einsatzgebiete besser geeignet sind. So konnte kürzlich Julius Brennecke vom [IMBA – Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften \(ÖAW\)](#) mit Kolleg/innen des Forschungsinstituts für Molekulare [Pathologie](#) (IMP) den Schnelltest [RT-LAMP](#) als Preprint veröffentlichen, mit dem sich Einzelpersonen einfach und kostengünstig testen lassen.

Nun hat Ulrich Elling vom IMBA der ÖAW ebenfalls gemeinsam mit dem IMP ein weiteres Verfahren entwickelt, das es vor allem ermöglichen könnte, große Gruppen rasch auf SARS-CoV-2 – aber auch weitere Infekte wie die Grippe – im Hochdurchsatz zu testen. „In Österreich werden derzeit täglich 15.000 bis 20.000 Tests gemacht, das könnten wir mit unserem Testverfahren ohne weiteres verdoppeln“, erklärt Elling im Interview. Die neue Methode haben er und das Forschungsteam nun auf dem Preprint-Server medRxiv der Scientific Community vorgestellt.

Wie funktioniert das neue Testverfahren SARSeq?

Ulrich Elling: Das Verfahren ist jenem von PCR-Tests im Grunde relativ ähnlich. Beide Tests nehmen das virale Genom, also ein RNA-Genom, das – zunächst in [DNA](#) verwandelt – in einem weiteren Schritt amplifiziert wird. Dadurch bekommt man eine extrem hohe [Sensitivität](#), so dass man einzelne Moleküle, also auch einzelne Viren sehen kann. Das Besondere an unserer Methode ist, dass wir die Sequenz des [Virus](#) direkt analysieren.

Worin liegt der Unterschied zu herkömmlichen PCR-Tests?

Elling: Herkömmliche Verfahren benötigen teure Leuchtsonden und sogenannte QPCR-Maschinen (Quantitative PCR-Maschinen), die derzeit auf dem Markt nicht in großem Maße erhältlich sind. Die Methode, die wir entwickelt haben, macht genauso das virale Genom zu [DNA](#) und amplifiziert es. Aber: Um es zu detektieren, verwenden wir keine Leuchtsonde, sondern wir sequenzieren Stücke des Virusgenoms. Dazu verwenden wir Genomsequenzer, die auch menschliches Genom über Nacht sequenzieren können, die also eine extrem hohe Dichte an Information generieren und in kürzester Zeit sequenzieren können.

Was bedeutet eine hohe Dichte an Information?

Elling: So eine Sequenzier-Maschine gibt uns 400 Millionen Sequenzen innerhalb von zehn Stunden, also 400 Millionen Analysepunkte. Würde man ein Buch drucken und auf jede Seite eine Sequenz schreiben, entspräche das einer Buchdicke von 40 Kilometer. Dieses Buch wird von einem

Computerprogramm ausgewertet, das, basierend darauf, ob wir in der jeweiligen Probe Virus-Sequenz gefunden haben oder nicht, für jeden Patienten bzw. jede Patientin einzeln eine Diagnose stellt.

Welche Art von Probe benötigen Sie dazu?

Elling: Wir können mit jeder Form von Probe arbeiten: Speichel, Gurgelat oder auch nasale Abstriche. Uns war wichtig, eine Pipeline zu generieren, die für alle Proben funktioniert. Und: Wir haben unseren Test so erstellt, dass er nicht nur Rhinoviren, also normale grippale Infekte, sondern auch Influenza A und Influenza B sowie Corona parallel diagnostizieren kann. Das wird alles gleichzeitig ausgelesen.

Wie kam es zu der Entwicklung des neuen Testverfahrens?

Elling: Das war eine enge Kollaboration mit Kolleg/innen am Institut für Molekulare [Pathologie](#) (IMP). Luisa Cochella und ich haben die Entwicklungsarbeit gemeinsam geleitet. Und: Wir hatten einen der besten Bioinformatiker an der Hand, Alex Stark, der dieses Computerprogramm geschrieben hat, das die 40 Kilometer Buch innerhalb von wenigen Minuten liest und auswertet.

Wann haben Sie mit der Arbeit begonnen?

Elling: Wir haben schon sehr früh angefangen. Im März zu Beginn des Lockdowns haben wir von unseren Instituten eine Sondergenehmigung bekommen, um vor Ort zu forschen. Das war anfangs sehr gespenstisch – wir waren ja ganz allein unterwegs.

Sie haben sich im Team einige Bedingungen für Ihren Ansatz gestellt. Welche waren das?

Elling: Eine der Bedingungen war, dass wir von den Engpässen der Supply Chains, also der Lieferketten, unabhängig sein wollten. Wir wollten nicht auf Reagenzien oder Maschinen zurückgreifen, die für die momentan so wichtige konventionelle [Diagnostik](#) notwendig sind – und mit ihr nicht konkurrieren. Stattdessen haben wir basierend auf dem, was wir im Labor zur Verfügung haben, unser Testverfahren komplett parallel aufgebaut. Wir stellen auch die [Enzyme](#) selbst her.

War eine Bedingung auch, dass Sie damit Massentests durchführen können?

Elling: Ja, wir wollten einen extrem hohen Durchsatz generieren. Durch Optimierungen des Protokolls haben wir jetzt die Möglichkeit auf einer Maschine über Nacht bis zu maximal 36.000 Proben auf einmal auszumessen. Und wir haben mehrere Maschinen hier stehen. In Österreich werden derzeit täglich 15.000 bis 20.000 Tests gemacht, das könnten wir ohne weiteres verdoppeln.

Wie viel kostet so ein Test?

Elling: Wenn wir die Tests hier im Hochdurchsatz laufen lassen, mit selbst hergestellten Enzymen, liegt die Schätzung im Bereich bei ein bis zwei Euro pro Test.

Wie können die Proben den einzelnen Personen zugeordnet werden?

Elling: Dazu haben wir ein eigenes System entwickelt: An jede Probe, die wir amplifizieren um die [Sensitivität](#) zu erreichen mit der wir einzelne Moleküle sehen können, hängen wir einen achtstelligen DNA-Barcode dran, vergleichbar mit einer Postleitzahl. Dadurch kann jedes DNA-Molekül eindeutig zugeordnet werden. Wir mussten ein System entwickeln, das einerseits sensitiv ist, um das Molekül zu sehen, und andererseits eine Methode etablieren, die verhindert, dass ein „Superspreader“ alle anderen Proben überstrahlt und zudeckt. Denn: Der Unterschied zwischen

Patient/innen, die schwach positiv sind, und Patient/innen, die stark positiv sind, ist ein Faktor von zehn bis hundert Millionen.

Wie könnten diese Tests in Zukunft zum Einsatz kommen?

Elling: Unser Test braucht realistischerweise nicht weniger als 24 Stunden. Wenn jemand seine Großmutter im Altenheim besuchen und vor der Tür noch schnell einen Test machen will, dann wäre der [RT-LAMP-Test von Julius Brennecke und Andrea Pauli](#) geeignet. Unser Test hingegen kann für das Monitoring von größeren Personengruppen, wo man ein- bis zweimal die Woche getestet, eingesetzt werden. Etwa, wenn eine größere Firma ihre Mitarbeiter/innen testet und die Proben über den Betriebsarzt sammelt und an uns schickt. Und: Wir wissen, dass wir diese Methode auch für zukünftige Viren erweitern können.

Ihre Studie ist jetzt gerade als Preprint erschienen. Wie geht es weiter?

Elling: Es gibt Prüfungen in zwei Richtungen: Einerseits die Prüfung der wissenschaftlichen Ergebnisse zur Publikation, also das [Peer Review](#)-Verfahren. Und andererseits die Prüfung für den Einsatz im Gesundheitswesen, das heißt die Zulassung. Zum Einsatz kommt der Test nur, wenn die Zulassungsbehörden ihn für gut befinden.

AUF EINEN BLICK

[Ulrich Elling](#) ist Molekularbiologe und seit 2014 Gruppenleiter am IMBA – Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW). Er promovierte an der Universität Regensburg und forschte als PostDoc am European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg.

Publikation:

DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.10.28.20217778>