

Der Ausweg aus der Pandemie

Hans Lehrach, Alacris Theranostics GmbH, Deutschland

Max-Planck-Institut für Molekulargenetik, Deutschland

Dahlem Zentrum für Genomforschung und medizinische Systembiologie, Deutschland

George Church, Harvard Medical School, USA

Massachusetts Institute of Technology, USA

Auf Grund der enormen Fortschritte bei neuen Sequenzierverfahren haben wir es in der Hand, die unerträgliche Belastung unserer Gesellschaft, unserer Gesundheitssysteme, unserer Wirtschaft und unserer Freiheit durch die Covid-19 Pandemie durch wenige Zyklen von populationsweiten NGS basierten Test auf SARS-CoV-2 in kurzer Zeit und zu vergleichsweise geringen Kosten zu eliminieren, und zu unserem Leben vor dem Beginn der Pandemie zurückzukehren.

Die COVID-19-Pandemie hat die Welt in wenigen Monaten bis zur Unkenntlichkeit verändert. Millionen wurden infiziert, Hunderttausende sind gestorben, Lebensgrundlagen wurden zerstört und die Weltwirtschaft erlebt jetzt ihre tiefste Rezession seit fast einem Jahrhundert. Als Reaktion darauf haben Nationen auf der ganzen Welt eine Reihe verschiedener Maßnahmen ergriffen, um die Flut von Infektionen einzudämmen, von anfänglichen Eindämmungsversuchen und globalen Ansätzen zur „sozialen Distanzierung“, die durch unterschiedliche Tests und Kontaktverfolgung unterstützt werden, bis hin zur Hoffnung auf Herdenimmunität und / oder Impfstoffe. Die Wichtigkeit von Tests wurde von vielen betont, jedoch wurde die Tatsache, dass bei einer Krankheit mit einer Mehrheit von Trägern ohne oder mit minimalen Symptomen die eigentliche Erfolgsmetrik nicht der Anteil der getesteten, sondern der der nicht-getesteten Personen ist, nicht ausreichend berücksichtigt. Dies hat weltweit zur Akzeptanz verschiedener Formen eines an sich unakzeptablen Kompromisses geführt, der unnötiges Leiden und Sterben mit ähnlich unnötigen wirtschaftlichen Kosten und Einschränkungen unserer Freiheit kombiniert, in der Hoffnung, diese Situation in näherer oder fernerer Zukunft durch einen wirksamen Impfstoff beenden zu können. Das ist nicht notwendig. Wir haben bereits jetzt die Werkzeuge zur Hand, um diese unerträgliche Situation zu beenden, ermöglicht durch die enormen Fortschritte bei den *Next Generation Sequencing* (NGS) -Techniken in Kombination mit intelligenten Kontaktverfolgungsansätzen. Um dies zu verwirklichen und um zu verhindern, dass künftig ähnliche Pandemien auftreten, müssen wir landesweite (und letztendlich weltweite) Infrastrukturen einrichten, mit denen ganze Bevölkerungsgruppen zu mehreren Zeitpunkten innerhalb eines oder mehrerer Infektionszyklen auf solche Pathogene getestet werden können. Da SARS-CoV-2 für sein Überleben absolut von Neuinfektionen abhängig ist, führt die Identifizierung und Quarantäne ALLER infizierten Personen schnell zum Aussterben des Virus. Im Gegensatz zu der Hoffnung auf einen Impfstoff, dessen Entwicklung lange dauern (oder sich als unmöglich herausstellen könnte), muss diese Strategie angesichts dessen, was wir bereits über die Biologie von SARS-CoV-2 wissen, funktionieren und kann sofort nach Aufbau der notwendigen Infrastruktur, also in wenigen Monaten, das Virus regional, national, kontinental oder schließlich weltweit eliminieren.

Der NGS-basierte Test

Ähnlich wie das Versprechen einer wirklich personalisierten Medizin, über Techniken, die es uns ermöglichen, mehr molekulare Informationen über einen einzelnen Patienten zu generieren als wir bis vor kurzer Zeit über die menschliche Biologie insgesamt hatten, baut diese neue Strategie auf den technologischen Entwicklungen während und in der Folge des Humangenomprojektes auf. Wir haben jetzt Zugang zu enorm leistungsstarken

Sequenzierungstechnologien, die Sequenzierung zu immer geringeren Kosten ermöglichen, illustriert durch die Reduktion der Kosten für die Sequenzierung eines menschlichen Genoms von Milliarden auf vielleicht 100 US-Dollar bis Ende dieses Jahres. Wir können diese enorme Sequenzierungskapazität nutzen, um essentiell ALLE infizierten Personen in einem Land, einem Kontinent oder der Welt zu identifizieren (und unter Quarantäne zu stellen), indem wir Millionen (möglicherweise Milliarden) Proben parallel verarbeiten und analysieren (und dabei sicherstellen, dass das Resultat jedes einzelnen Tests eindeutig der getesteten Person zugeordnet werden kann). Dazu müssen wir jeder in der untersuchten Population ein oder mehrere Probenröhrchen [1] zur Verfügung stellen, die durch eine maschinenlesbare Kennung (z. B. Barcode) gekennzeichnet sind. Abhängig von der verwendeten Strategie kann jedes Proberöhrchen auch bereits DNA Sequenzen enthalten, die einen zweiten, sequenzbasierten ‚Barcode‘ definieren, der bei der Konstruktion des endgültigen Sequenzsubstrates in die endgültige Sequenz eingebaut wird, und die Probe, aus der er stammt, eindeutig definiert (siehe z. B. [2-4]). Zu gegebener Zeit transferiert die Person, die die Proberöhrchen erhalten hat, Speichel in eines der Proberöhrchen [5], verschließt es, scannt den Barcode mit einem Smartphone oder einem ähnlichen Gerät ein und sendet das Röhrchen an eines der Analysezentren zurück (in einem voradressierten Rückumschlag, über die Arztpraxis oder eine Apotheke etc.). Im Analysezentrum werden aus den Proben die eigentlichen Sequenzsubstrate generiert. Dabei kann jedes Proberöhrchen entweder bereits von Anfang an eine eindeutige DNA-Sequenz enthalten, die die Probe identifiziert, und in der endgültigen Sequenz mitbestimmt wird, oder es kann in diesem Stadium, eine Teilsequenz eingeführt und mit dem Barcode der verwendeten Proberöhrchen korreliert werden [3], um so, nach dem Pooling dieser DNA Fragmente und der folgenden Hochdurchsatzsequenzierung, den Barcode des Originalproberöhrchen, und damit die getestete Person eindeutig identifizieren zu können. Um die infizierten Personen kontaktieren zu können, können verschiedene Systeme ausgewählt werden:

1) Ein Top-Down-System, bei dem eine zentrale Organisation die Barcodes der Proberöhrchen, die an jede Person versandt wurden, speichert, und so bei positiven Tests, die infizierten Personen einfach kontaktieren kann, um weitere Infektionen durch Quarantäne auszuschließen und Informationen für Kontakt-Tracing-Apps zur Verfügung zu stellen.

2) Ein Bottom-up-Ansatz, der, in Analogie zur von Apple und Google für Contacttracing Apps vorgeschlagenen Vorgangsweise [3,4] auf der Verknüpfung zwischen dem Proben-Barcode und dem einzelnen Smartphone beruht, die durch Scannen des Barcodes des Probenröhrchen vor der Rücksendung an das Analysezentrum hergestellt wird. Über eine geeignete App kann das Smartphone den Infektionsstatus der Probe identifizieren, die infizierte Person über die erforderlichen Quarantänemaßnahmen informieren und den Infektionsstatus (vielleicht auch die gefundene Viruskonzentration und damit ein quantitatives Maß für die Infektionsgefahr) den auf anderen Smartphones laufenden Kontaktverfolgungs-Apps mitteilen.

Kostengünstig und machbar?

Die Umsetzung des Ansatzes in großem Maßstab verlangt natürlich nicht nur effiziente, kostengünstige Testverfahren, sondern auch eine ausgefeilte Logistik, um die notwendigen kits allen zur Verfügung zu stellen, sie wieder zu sammeln, und zu analysieren, ohne die an die eindeutige Zuordnung zwischen der getesteten Person und dem Testresultat zu gefährden. Viele der für diese Strategie erforderlichen Elemente -Technologie, Kapazität, Erfahrung und Bereitschaft -sind jedoch bereits vorhanden. Ressourcen, Massenproduktion und Vertrieb von Kits erfordern die Unterstützung der lokalen Behörden, und Compliance erfordert die Bereitschaft der Bürger zur Teilnahme. Große Firmen wie Google und Apple haben ihre Unterstützung bei der Verfolgung des Virus [6] zugesagt (es gibt bereits eine Reihe von Kontaktverfolgungs-Apps), und wir verfügen über gute Ansätze zur Entwicklung

von NGS basierten Teststrategien. In Anbetracht der Dringlichkeit, sollten wir kollektiv imstande sein, innerhalb weniger Monate eine leistungsfähige Infrastruktur für populationsweite Test aufzubauen, sowie die dazu notwendigen Mittel zur Verfügung stehen. Wir erwarten, eine solche Gesamtanalyse zu einem Preis von wenigen Euro pro Test (hauptsächlich Logistikkosten) durchführen zu können, ein trivialer Betrag angesichts des enormen wirtschaftlichen Verlusts, der sich bereits jetzt aufgrund der Notwendigkeit sozialer Distanzierung angesammelt hat. Der Test selbst sollte, auf Grund der enormen Leistungsfähigkeit moderner Sequenziersysteme, zu Kosten von ungefähr 1 Cent pro Test durchführbar sein (300 bp Fragmente, im Mittel 3000 Sequenzen pro (positivem) Test, 10 USD pro Gigabase reine Sequenzierkosten). Wir haben bereits jetzt mehr als genug Sequenzierkapazität für ein solches Programm. Die Sequenziermaschinen mit dem höchsten Durchsatz, DNBSEQ-T7 (MGI Tech) und NovaSeq 6000 (Illumina), können in weniger als 2 Tagen ungefähr 20 Milliarden Lesevorgänge generieren. Dabei den meisten Strategien Sequenzierungsvorlagen nur generiert werden, wenn SARS-CoV-19-Sequenzen vorhanden sind, könnten wir, bei sicher weit weniger als 4 % Infizierten in der Bevölkerung, einem einzigen Sequenzierlauf problemlos alle 500 Millionen Menschen in der Europäischen Union testen können.

Die Infektionskette durchbrechen

Das Ziel von Tests in dieser Größenordnung besteht offensichtlich darin, infizierte Personen und ihre engen Kontakte zu identifizieren und schnell Quarantänemaßnahmen zu ergreifen, um die Infektionskette zu durchbrechen. Wenn wir diesen Ansatz verwenden können, um die Übertragung von ALLEN infizierten Personen zu unterbrechen, könnte das Virus innerhalb kürzester Zeit aus einer Region, einem Land, einem Kontinent und schließlich der Welt entfernt werden. Selbst wenn das System (wie alle von Menschen entworfenen Systeme) nicht perfekt ist, sollten wir zumindest in der Lage sein, die Anzahl infizierter Personen auf ein Niveau zu reduzieren, das durch Kontaktverfolgung gehandhabt werden kann. Um die Einhaltung der Vorschriften zu verbessern, könnte ein Anreizsystem von Vorteil sein, das es Personen, die auf Grund des Testes als „risikoarm“ eingestuft werden, ermöglicht, Restriktionen zu vermeiden. Zum Beispiel könnte jeder über eine Smartphone-App sein individuelles (bayesisches) Risikoscore aus einer Kombination von Testergebnissen, positiv getesteten Kontakten, potenziell Mobilitätsmustern und Populationsparametern bestimmen, und so, auf dem Weg zur Normalität, rascher von den still vorhandenen Restriktionen befreit werden.

Dafür, aber auch für andere Infektionskrankheiten und potentielle zukünftige Pandemien, brauchen wir dringend nationale oder supranationale Infrastrukturen, die in der Lage sind, kurzfristig mehrere Zyklen populationsweiter Tests durchzuführen und so SARS-CoV-2, aber auch andere Infektionskrankheiten eliminieren zu können, analog einer ‚Feuerwehr‘, deren größter Erfolg es ist, nicht gebraucht zu werden. Wir brauchen sie jetzt mehr denn je angesichts der sehr hohen Infektivität und Gefährlichkeit des Virus und des hohen Anteils infizierter, aber symptomloser Infizierter sowie der zunehmenden Spannungen in der Gesellschaft, die durch die massiven Bedrohungen und Einschnitte, denen wir im Moment ausgeliefert sind, ausgelöst werden.

Referenzliste

1. <https://www.scientificamerican.com/article/at-home-coronavirus-sample-collection-kits-arent-perfect-but-could-help-fill-testing-gap/> Accessed 03.05.2020
2. <https://hms.harvard.edu/news/soup-nuts>. Accessed 02. 05.2020
3. <https://www.notion.so/Octant-SwabSeq-Testing-9eb80e793d7e46348038aa80a5a901fd> Accessed 02.03.2020
4. Schmid-Burgk JL, Li D, Feldman D et al. LAMP-Seq: Population-Scale COVID-19 Diagnostics Using a Compressed Barcode Space BioRxivdoi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.025635>
5. Biocensus White Paper url https://docs.google.com/document/d/1jbZP1pU685YCcncxF0a2HZhgZgojZcGzrKcz4RK_3eU/edit#heading=h.ouyzwymuswy1
6. <https://www.popsi.com/story/technology/google-apple-coronavirus-app/>. Accessed 02.05.2020