

Melanie Schirmer: Mathematikerin des Mikrobioms

„Mein Ziel ist es, die Ergebnisse meiner Forschung zur Diagnose, Behandlung und Vorbeugung von Krankheiten zu nutzen.“

Zahlen ziehen sie an. In ihnen spiegelt sich die Ordnung der Welt. Ihr logischer Aufbau gibt allen Naturwissenschaften Halt und Struktur. Ihr Studium nötigt einen nicht dazu, sich vorzeitig festzulegen. So kam Melanie Schirmer zur Mathematik, übte sich in der Kunst der Abstraktion und hielt sich die Wahl, wo sie ihre Kenntnisse später einbringen würde, bis nach der Diplomarbeit offen. Darin behandelte sie Probleme der algebraischen Topologie, in der sich Formeln und Räume verschränken. Anschließend aber drängte es Schirmer, die im Nebenfach Informatik studiert hatte, in die Anwendung. Das war in den Jahren nach der Vollendung des Humangenomprojektes, als die Verfahren zur Sequenzierung der Erbsubstanz DNA immer schnellere Fortschritte machten und die Biologen der dadurch ausgelösten Datenflut mit eigenen Mitteln nicht mehr Herr werden konnten. „Ich fand es faszinierend, in welchem Detail man biologische Informationen von Organismen untersuchen kann.“

Sequenzierungsfehlern auf der Spur

Von der Universität Bonn, wo sie eine erstklassige mathematische Ausbildung absolviert hatte, wechselte die Pfälzerin 2010 nach Schottland an die Universität von Glasgow, um dort ihre Doktorarbeit in Angriff zu nehmen. Sie fing an, mit verschiedenen Sequenzieretechniken zu arbeiten, um die Funktion von Bakterien in der Wasseraufbereitung zu untersuchen. Die Next-Generation-Technik von Illumina war erst seit kurzem auf dem Markt. Sie ließ die Genomsequenzierung dank ihres hohen Durchsatzes auch für kleinere Labore erschwinglich werden und begann, Roches 454-Technik zu verdrängen. Die neue Hochleistungstechnik brachte jedoch spezifische Sequenzierfehler mit sich, die sich von denen der früheren Techniken unterschieden und noch nicht ausreichend verstanden waren. „Unser Fokus lag darauf, diese Fehler zu analysieren und Einsicht in ihre Muster zu gewinnen“, sagt Schirmer. „So konnten wir Algorithmen entwickeln, die mögliche Fehler einrechnen

oder korrigieren, und damit weitgehend verhindern, dass diese fälschlicherweise als biologische Signale interpretiert werden.“ Die Basis ihrer Analysen waren damals vorwiegend Modellgemeinschaften einiger Dutzend bekannter Mikroorganismen. Mehr und mehr wandte sich Schirmer aber den Bereichen der Metagenomik zu, die in wirkliches Neuland führten.

Die Genome ganzer Lebensgemeinschaften

Unter dem Namen Mikrobiota werden alle Bakterien, Protisten, Pilze, Archaeen und Viren zusammengefasst, die eine Lebensgemeinschaft in einer bestimmten Umgebung bilden. Als Mikrobiom wird die gesamte Erbinformation dieser jeweiligen Population bezeichnet. Metagenomik heißt ein Forschungszweig, der versucht, dieses Mikrobiom zu entziffern und dadurch immer tiefer in den schier unendlichen Kosmos mikrobieller Gemeinschaften vorzudringen. Früher war die Mikrobiomforschung auf die Kultivierung von Mikroorganismen angewiesen. Ein Grossteil der Bakterien können immer noch nicht kultiviert werden. „Die Sequenzierungstechniken machen den Kultivierungsschritt überflüssig. Sie haben die Mikrobiomforschung extrem vorwärtsgebracht“, sagt Schirmer. „Viele Einblicke in die Bedeutung des Mikrobioms für unsere Gesundheit wurden damit erst möglich.“ Wer das Mikrobiom erforschen will, muss freilich eine wilde Mischung ganzer Lebensgemeinschaften sequenzieren und aus den gewonnenen Daten sowohl genetische Identitäts- als auch Unterscheidungsmerkmale destillieren. Der 16S-Teil bakterieller Ribosome ist so ein Merkmal. Alle Bakterien haben ihn gemeinsam, jede Art codiert jedoch eine ganz bestimmte Sequenz. Nach Amplifizierung des 16S-rRNA-Gens lassen sich diese variablen Sequenzen verschiedenen Bakterienspezies zuordnen und ermöglichen es, die Zusammensetzung des Mikrobioms zu bestimmen. „Diese Technik war zu Beginn der Mikrobiomforschung sehr wichtig“, erklärt Melanie Schirmer. „Heute sind Sequenzierungen so günstig, dass wir die kompletten Genome einer mikrobiellen Gemeinschaft entziffern können.“

Eine exzellente Forscherin

Nachdem sie 2014 ihre Dissertation in Glasgow verteidigt hatte, wagte sie den Wechsel aus der Umweltforschung in die Medizin. „Ich fand es verlockend, die Kenntnisse, die ich mir angeeignet hatte, in den Kontext menschlicher Gesundheit zu übertragen, und viele Methoden und Ansätze, die wir entwickelt haben, waren hierfür relevant.“ Ihr fachliches Profil war so gefragt, ihre Persönlichkeit so überzeugend, dass es ihr gelang, nach einer Initiativbewerbung eine Post-Doc-Stelle auf einem Olymp der Biomedizin zu erringen, dem Broad Institute im amerikanischen

Cambridge, das sich auf die Fahnen geschrieben hat, die ganze Kraft der Genomforschung dafür zu nutzen, Krankheiten besser zu behandeln. 2015 schloss sich Schirmer dort Ramnik J. Xavier und Curtis Huttenhower an, zwei Koryphäen der Mikrobiomforschung. „Das Zusammenspiel zwischen ihren Laboren war spannend, in ihnen trafen viele verschiedene Expertisen zusammen. Das eine arbeitete näher am Patienten, das andere mehr in der bioinformatischen Methodenentwicklung.“ In diesem anregenden Umfeld bewies Schirmer ihre Qualitäten als Forscherin und Projektmanagerin. „Sie hat in meiner Gruppe vier langjährige Kooperationsprojekte mit anderen Forschungsinstituten geleitet“, lobt Xavier. „Mit ihrer Arbeit hat sie entscheidend zu deren Verwirklichung beigetragen.“¹ Eines dieser Projekte war das *500 Functional Genomics (500FG) Project*, in dessen Rahmen sie sich erstmals mit der experimentellen Validierung von Interaktionen des Immunsystems mit dem Mikrobiom beschäftigte.

Darmmikroben beeinflussen die Ausschüttung von Entzündungsbotenstoffen

Jeder Mensch trägt ungefähr genauso viele Mikroorganismen in und auf sich, wie er Körperzellen hat. Allein im Dickdarm leben etwa zehn Billionen Mikroben, die bis zu tausend verschiedenen Spezies angehören. Wichtige Körperfunktionen wie beispielsweise der Stoffwechsel und die Immunabwehr sind auf ihre Hilfe angewiesen. Ein Ungleichgewicht in ihrer Zusammensetzung kann krank machen. Um solche krankheitsbedingten Veränderungen zu bestimmen, werden aus einer Stuhlprobe DNA extrahiert und sequenziert. So entstehen pro Probe mehrere Millionen kurze Fragmente - sogenannte Reads -, die selten länger als 300 Basenpaare sind. Sequenzen, die menschlichen Zellen entstammen, werden anschliessend herausgefiltert. Dann gibt es zwei Möglichkeiten, um den Millionen von mikrobiellen DNA-Scherben Sinn abzugewinnen: Entweder vergleicht man jedes Bruchstück mit den Einträgen einer Referenzdatenbank und sucht nach Übereinstimmungen mit dort bereits verzeichneten Mikroorganismen. Oder man sucht nach Überlappungen und setzt die Bruchstücke zu immer größeren Fragmenten zusammen, bis man untersuchen kann, welche Gene sie codieren, und ob sie bekannten Organismen ähneln oder neue Organismen beschreiben.

Eine solche Metagenom-Analyse nahmen Melanie Schirmer und ihre Kollegen im *500 FG Project* an Stuhlproben von 500 gesunden Menschen vor. Parallel dazu bestimmten sie aus Blutproben dieser Menschen die Zytokinpiegel als Reaktion auf entzündliche Stimuli. „Wir haben dann Mikrobiomdaten mit Immunprofilen integriert, um das Zusammenspiel von Darmbakterien und Entzündung besser zu verstehen“, sagt

Schirmer. „Als Bioinformatikerin habe ich daraus Hypothesen über das Vorhandensein und Verhalten bestimmter Mikroorganismen und die Expression von Botenstoffen wie Interferon- γ abgeleitet. Mehrere dieser Hypothesen wurden anschließend experimentell validiert.“²

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen im Fokus

Zu wissen, welche Mikroorganismen im Darm vorhanden sind, reicht aber nicht aus, um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) auf die Spur zu kommen, auf die sich Schirmer zunehmend spezialisierte. „Wir müssen auch wissen, was diese Organismen tun und wie sie mit dem Menschen interagieren.“ Manche Bakterien fallen zahlenmäßig kaum ins Gewicht, während ihre Gene sehr häufig transkribiert werden. Andere Bakterien reagieren auf Veränderungen in ihrem Umfeld, wie zum Beispiel Entzündungen des Darms, indem sie ihren Stoffwechsel anpassen. Im Rahmen des *Integrative Human Microbiome Project* analysierte Schirmer deshalb neben den Metagenomen auch die Metatranskriptome von 78 IBD-Patienten. Für bestimmte Stoffwechselwege konnte sie tatsächlich „dominante transkribierende Organismen“ identifizieren und Hypothesen über deren Einfluss auf die Krankheitsentstehung aufstellen.³ „Ihre Analyse war wegweisend“⁴, befand Xavier. Sie beschleunigte mit bioinformatischen Ansätzen und Analysen den Wandel der Mikrobiomforschung von einer quantitativ beschreibenden zu einer funktionell verstehenden Disziplin.

Was machen Mundbakterien im Darm?

An der Technischen Universität München (TUM), wohin sie im April 2020 als Leiterin einer Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe wechselte, setzt sie die Erforschung des funktionellen Zusammenhangs zwischen Mikrobiom und menschlichen Erkrankungen in eigenen Forschungsprogrammen fort. In einem davon geht sie in prospektiven Studien der Frage nach, warum sich im unter anderem im Darm von IBD-Patienten eine relativ hohe Konzentration von Mikroorganismen ansiedeln, die typischerweise in der Mundhöhle zu finden sind. Dies ist in gesunden Menschen selten der Fall. Dazu vergleicht sie die genetische Identität und Aktivität von Mikroben aus Speichel- und aus Stuhlproben miteinander. „Wir kombinieren in unserer Arbeitsgruppe Bioinformatik und Mikrobiologie, um bioinformatisch mögliche Krankheitsursachen zu identifizieren und dann anschließend verdächtige Bakterienstämme zu isolieren und weiter zu untersuchen.“

Warum leiden Frauen häufiger an Autoimmunerkrankungen?

In ihrem zweiten Großprojekt, für das sie jüngst einen ERC Starting Grant eingeworben hat, fokussiert sie sich auf einen vernachlässigten Aspekt der Gesundheit von Frauen: Kann es sein, dass viel mehr Frauen von Autoimmunerkrankungen betroffen sind als Männer, weil es einen bisher nicht beachteten Cross-Talk zwischen ihrem Mikrobiom und ihrem Hormonhaushalt gibt? „In der mikrobiellen Diversität von gesunden Frauen gibt es zyklusbedingte Fluktuationen, die bei Männern nicht vorkommen, und die bei Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel einnehmen, anders verlaufen.“ In klinischen Studien und in den Kohorten der Mikrobiomforschung werde dieser Geschlechtsunterschied nicht ausreichend berücksichtigt. Aus der systematischen Multi-Omik-Analyse mikrobiell-hormoneller Interaktionen können neue Einblicke in die Krankheitsursachen gewonnen werden und vielleicht eines Tages sogar mikrobiombasierte Behandlungen resultieren.

Ein Gleichgewicht zwischen Mikrobiom und Immunsystem herstellen

Die Entstehung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sei zum Teil auch genetisch bedingt, sagt Schirmer. Aber nicht alle Menschen, die eine genetische Prädisposition dafür haben, erkrankten daran. Viel spreche für eine Beteiligung des Mikrobioms. Im Vergleich zum menschlichen Genom lasse sich das Mikrobiom relativ leicht verändern. „Mein Ziel ist es, die Ergebnisse meiner Forschung zur Diagnose, Behandlung und Vorbeugung von Krankheiten zu nutzen, bei denen das Gleichgewicht zwischen dem Mikrobiom und dem menschlichen Immunsystem gestört ist.“ München ist für die Erreichung dieses Zieles ein guter Standort. An der TUM ist der Sonderforschungsbereich *Microbiome Signatures* verankert, hier lernt Melanie Schirmer von anderen und bringt gleichzeitig aus Boston neue Expertisen mit. Vorerst ist ihre Stelle in München bis Mai 2027 befristet. Mit ihrem Life Sciences Bridge Award will die Aventis Foundation sie auf ihrem Weg zu einer unbefristeten Professur unterstützen.

Author: Joachim Pietzsch, Wissenswort

¹ Im originalen Wortlaut: “Melanie was the lead in my group on four large collaborative multi-institution projects spanning many years. Her contributions were pivotal to make them come to fruition.”

² Schirmer et al., 2016 Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell* 167, 1125–1136 November 3, 2016

³ Schirmer et al., 2016 Dynamics of metatranscription in the inflammatory bowel disease gut microbiome. *Nature Microbiology* <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0089-z>

⁴ Im originalen Wortlaut: „Her analysis was transformative.“