

Corona-Forschung am MDC

Angesichts der Pandemie bündelt das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) seine Ressourcen für Projekte, die zum besseren Verständnis von SARS-CoV-2 beitragen. Die reguläre Forschung ruht im Minimalbetrieb. Ein erster Überblick über Kooperationen und Pläne.

In einer Krise wie der derzeitigen Pandemie kann Berlin auf vielfältige Expertise in Grundlagenforschung, Klinik und Epidemiologie, auf hochspezialisierte Technologien und Infrastrukturen zurückgreifen. „Diese Forscherinnen und Forscher vernetzen sich gerade hier in Berlin und weltweit, um die Ressourcen zur Erforschung von SARS-CoV-2 zu bündeln. Auch wir am MDC leisten unseren Beitrag zum großen Ganzen“, sagt Professor Thomas Sommer, der Wissenschaftliche Vorstand (komm.) des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC).

Das MDC ist seit dem 18. März 2020 im Minimalbetrieb, um die Ausbreitung des SARS-Coronavirus-2 zu verlangsamen und die Beschäftigten zu schützen. Die Wissenschaftler*innen arbeiten, ebenso wie die Administration, von Zuhause aus weiter - und entwickeln Ideen, analysieren Daten, schreiben Anträge und Paper. In den Laboren ruht die reguläre Forschung. Zugang haben nur noch diejenigen, die für den Notbetrieb eingeteilt sind. Ausgenommen von dieser Regelung sind Projekte und Technologieplattformen, die zum besseren Verständnis des neuartigen Coronavirus oder der Erkrankung COVID-19 beitragen. Sie werden am MDC von Professor Markus Landthaler koordiniert.

„Wir unterstützen vor allem unsere Kolleginnen und Kollegen an der Charité – Universitätsmedizin Berlin“, sagt Thomas Sommer. „Einige Kooperationen bestehen schon seit Jahren. Aber etliche Arbeitsgruppen an unserem Zentrum verschieben gerade ihren Fokus, weil sie helfen wollen.“ Das paneuropäische LifeTime-Konsortium, das von Nikolaus Rajewsky am MDC und Geneviève Almouzni vom Institut Curie in Paris gemeinsam koordiniert wird, setze ebenfalls seine Expertise für die Erforschung der Infektion ein und habe eine entsprechende Taskforce eingerichtet.

Da es am MDC bisher kein Labor der Sicherheitsstufe 3 gibt, arbeiten die Forscher*innen am Zentrum ausschließlich mit inaktivierten Viren oder Proben, in denen kein Virus mehr vorhanden ist. Ein erster Überblick über Kooperationen und Pläne:

Wie wirkt sich die Infektion auf einzelne Zellen aus?

Wenn sich die Lunge aufgrund einer Infektion mit SARS-CoV-2 entzündet, reagieren nicht alle Zellen gleich auf diese Erkrankung. Wie in anderen Organen auch gibt es in der Lunge verschiedenste Zelltypen auf engstem Raum. Diese Zellen sind jeweils in anderen Zellzuständen, sie bekommen mal mehr und mal mehr Virus ab und sie verändern sich im Verlauf von COVID-19.

Diese Heterogenität lässt sich mit den Technologien der Einzelzell-Sequenzierung und anderen Hochdurchsatzmethoden im Detail charakterisieren - auf der Ebene der mRNA der Körperzellen und Viren-RNA und auf der Ebene der Proteine. Aus einer einzigen Probe ergeben sich Millionen Datenpunkte über die molekularen Konsequenzen der Infektion, die wiederum mit rechnergestützten Methoden analysiert werden. So kann man zum Beispiel fragen: Welche

Signalwege sind angeschaltet? Wie unterscheidet sich das alte und das neue SARS-Virus? Wie genau vermehrt sich das Virus und wie reagiert die zelluläre Immunantwort darauf?

„Zunächst geht es bei diesen Experimenten um ein besseres Grundverständnis des weitgehend unbekannten Virus und den Vergleich mit anderen Coronaviren“, sagt Professor Matthias Selbach, der Leiter der Arbeitsgruppe „Proteom-Dynamik“ am MDC.

An der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden bereits Lungenepithelzelllinien mit dem neuartigen Coronavirus infiziert. Dies ist ebenfalls geplant für menschliche Lungengewebestücken, menschliche Lungen-Organoiden, Hirn-Organoiden (Auswirkungen auf das Nervensystem) und Herzmuskelzellen (Auswirkungen auf das Herz), die aus induzierten pluripotenten Stammzellen gezüchtet werden. In solchen Zellkulturmodellen kann man den Verlauf der Infektion und seine Folgen zeitlich und räumlich beobachten. Das LifeTime-Konsortium hat außerdem eine Corona-Task Force gebildet und treibt diese Forschung gemeinsam mit Partnern aus ganz Europa voran.

„Das ultimative Ziel ist, hochspezifische molekulare Zielstrukturen zu identifizieren, die medizinisch relevant sind“, sagt Professor Nikolaus Rajewsky, Wissenschaftlicher Direktor des Berliner Instituts für Medizinische Systembiologie (BIMSB) des MDC und Leiter der Arbeitsgruppe „Systembiologie von Gen-regulatorischen Elementen“. Sein Labor erarbeitet unter anderem neue Methoden, die Genexpression direkt im Gewebe in 3D zu messen. „So sehen wir, welche Zelltypen infiziert sind, wie verschiedene Zellen auf die Infektion oder die Behandlung reagieren und welche Moleküle dafür wichtig sind. Das sind alles Ansatzpunkte für eine verbesserte Diagnostik und Therapie.“

Arbeitsgruppen am MDC: Arbeitsgruppen von Professor [Markus Landthaler](#), Professor [Matthias Selbach](#), Professor [Nikolaus Rajewsky](#), Professor [Norbert Hübner](#), Professor [Michael Gotthardt](#), gemeinsam mit den Technologieplattformen [Genomik](#), [Proteomik](#), [Organoiden](#), [Pluripotente Stammzellen](#) und [Proteinproduktion und -charakterisierung](#)

Kooperationspartner: Charité – Universitätsmedizin Berlin, Robert Koch-Institut, Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI), das LifeTime-Konsortium unter anderem mit Partnern in Italien, Spanien und den Niederlanden

Welche Antikörper werden gebildet?

Um den Verlauf von COVID-19-Erkrankungen zu verstehen und die Impfstoffentwicklung voranzutreiben, analysiert die Gruppe von Dr. Kathrin de la Rosa, wie das Immunsystem des menschlichen Körpers auf SARS-CoV-2 reagiert. Ein wichtiger Teil der Immunantwort sind Antikörper, die das Virus neutralisieren und damit das Eindringen in menschliche Zellen verhindern. Welche Antikörper müssen nachweisbar sein, damit man wirklich immun ist? Und was läuft falsch, wenn es zu einem schweren Verlauf kommt? Können bestimmte Antikörper die Infektion verstärken?

„Wir sind eine junge Gruppe und haben geschaut, wie wir mit unserer Expertise einen Teil beitragen können“, sagt de la Rosa. „Unser erstes Ziel ist es, die Entwicklung der serologischen Diagnostik zu unterstützen.“ Dafür will die Gruppe relevante Virusproteine und spezifische Antikörper produzieren und Testverfahren entwickeln. Darauf aufbauend wird das Team anhand von Blutproben die Qualität der Antikörperantwort bestimmen. „So suchen wir nach den Ursachen für besonders schwere Krankheitsverläufe“, sagt de la Rosa. „Wir lernen aber auch, welche Eigenschaften ein Impfstoff zur Vorbeugung der Erkrankung besitzen sollte.“ Für diese Vorhaben benutzt das Team zellbasierte und molekularbiologische Hochdurchsatzmethoden sowie die In-vitro-Kultivierung von B-Zellen, die zur Produktion und Studie von Antikörpern genutzt werden.

Arbeitsgruppen am MDC: Arbeitsgruppe von Dr. [Kathrin de la Rosa](#), gemeinsam mit der

Kooperationspartner: Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin Institute of Health, Kepler Universitätsklinikum Linz

Den Eingang zur Zelle blockieren

Das Virus gelangt über die Nase, den Mund oder die Augen in den Körper und dockt dann an jenen Zellen in den Atemwegen an, die ein spezielles Protein namens ACE2 produzieren. Ist diese Bindestelle erreicht, infiziert das Virus die Zelle: Seine ölige Membran und die Zellmembran verschmelzen, SARS-CoV-2 setzt sein Erbmateriale frei. Diesen Prozess wollen Forschende von der Freien Universität Berlin (FU Berlin), vom Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) und vom MDC unterbinden.

Die Gruppe von Professor Rainer Haag, Organische Chemie der FU Berlin, untersucht dafür multivalente Inhibitoren. Die Gruppe von Professor Christian Hackenberger am FMP prüft, ob die in seinem Labor entwickelten Substanzen das Zusammenspiel von Virus und Zelle hemmen und dadurch als antivirale Medikamente zum Einsatz kommen könnten. Für die Arbeitsgruppe von Professor Michael Bader am MDC wiederum ist das ACE2-Protein ein alter Bekannter und sie testet zum gleichen Zweck Moleküle, von denen man seit langem weiß, dass sie das Protein binden. Gemeinsam mit der Proteinproduktions-Plattform von Dr. Anja Schütz am MDC stellt sie gereinigtes ACE2-Protein her und entwickelt weitere Werkzeuge, um Varianten des Proteins für sich und die Kooperationspartner herzustellen.

Arbeitsgruppen am MDC: Arbeitsgruppe von Professor [Michael Bader](#), gemeinsam mit der Technologieplattform [Proteinproduktion und -charakterisierung](#)

Kooperationspartner: Freie Universität Berlin, Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP)

Das Zusammenspiel der Proteine stören

Damit sich SARS-CoV-2 Menschen infizieren und das Virus sich vermehren kann, müssen immer wieder verschiedene virale bzw. virale und menschliche Proteine zusammenspielen. Deshalb suchen Forscher*innen nach Wirkstoffen, die diese Prozesse stören. „Wir haben uns aufgrund der Ausnahmesituation entschieden, unsere Technologie und unser Know-how für die Entwicklung eines therapeutischen Moleküls einzusetzen“, sagt Professor Erich Wanker, Leiter der Arbeitsgruppe „Proteomforschung und molekulare Mechanismen bei neurodegenerativen Erkrankungen“ am MDC.

Wer herausfinden will, ob zwei Proteine aneinander binden, kann fast aus einem Dutzend unterschiedlicher Verfahren wählen. Doch jede Methode hat Vor- und Nachteile und jede misst nur einen Teil sämtlicher Protein-Protein-Interaktionen. Die Arbeitsgruppe von Erich Wanker hat eine Technik entwickelt, die solche Teilausschnitte zu einer Panorama-Ansicht zusammengefügt: „LuTHy“ vereint zwei etablierte, sich gegenseitig ergänzende Messmethoden in einem Experiment. Das kombinierte Verfahren erkennt schwache und starke, sowie direkte und indirekte Interaktionen zwischen Proteinen.

Mit dieser Technik wollen die Forschenden nun prüfen, welche Protein-Protein-Interaktionen für das neuartige Coronavirus relevant sind – und fangen dabei mit Beispielen an, die bereits für SARS-CoV-1 beschrieben wurden. Anschließend wollen sie nach Molekülen suchen, die dieses Zusammenspiel möglichst effektiv stören. Dafür werden sie zunächst Wirkstoffe screenen, die bereits von der amerikanischen Behörde FDA für andere Anwendungen zugelassen worden sind.

Zudem werden sie mithilfe des MDC Computing Clusters („MaxCluster“) größere Bibliotheken virtueller Substanzen testen – und dann im Labor erproben, ob die identifizierten Moleküle für das Virus relevante Protein-Protein-Interaktionen hemmen können. Die Wirkung vielversprechender Substanzen auf die Vermehrung des Virus wird an der Charité – Universitätsmedizin Berlin mit SARS-CoV-2 getestet.

Arbeitsgruppe am MDC: Arbeitsgruppe von Professor [Erich Wanker](#)

Kooperationspartner: Charité – Universitätsmedizin Berlin

Online-Tool zeigt Verlauf der Pandemie in Deutschland und der Welt

Ein Online-Tool des MDC visualisiert den Verlauf der Pandemie. Es zeigt auf einer Karte neben den absoluten Zahlen der gemeldeten Erkrankten unter anderem für jedes deutsche Bundesland die relativen Fallzahlen pro 100.000 Einwohner*innen. Außerdem kann jede*r Interessierte mit dem Tool auf einem Zeitstrahl nachvollziehen, wie sich die Pandemie entwickelt hat. Auch auf die weltweiten Zahlen kann man zugreifen. Das Tool ist unter <https://covid19germany.mdc-berlin.de> frei verfügbar; die Quellen sind die Meldedaten, die Behörden ans Robert Koch-Institut bzw. an das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) übermittelt haben.

Arbeitsgruppe am MDC: Arbeitsgruppe von Matthias Selbach

Weiterführende Informationen

- [Alle MDC-Nachrichten zur COVID-19-Pandemie](#)
- Pressemitteilung: [COVID-19 aufgeschlüsselt nach Bundesländern](#)
- [MDC im Minimalbetrieb – Corona-relevante Forschung geht weiter](#)
- [Die paneuropäische Initiative LifeTime](#)