PMI IMPULSE

Das Magazin des Exzellenzclusters „Precision Medicine in Chronic Inflammation“

COVID 19

Herausforderung für die Forschung

Ausgabe 1 – 2021

PMI Precision Medicine in Chronic Inflammation

„Präzisionsmedizin für chronische Entzündungserkrankungen“ (PMI)

STANDORTE

Der Exzellenzcluster „Präzisionsmedizin für chronische Entzündungserkrankungen / Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI) wird von 2019 bis 2025 im Rahmen der Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder mit insgesamt 51 Millionen Euro gefördert. An dem interdisziplinären Forschungsverbund sind rund 400 Mitglieder von folgenden acht Trägereinrichtungen in Schleswig-Holstein beteiligt:

BORSTEL

/ Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum

KIEL

/ Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
/ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
/ Muthesius Kunsthochschule Kiel
/ Institut für Weltwirtschaft Kiel
/ Leibniz-Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften und Mathematik Kiel

LÜBECK

/ Universität zu Lübeck

PLÖN

/ Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie Plön

ZIEL

Ziel ist es, die vielfältigen Forschungsansätze zu chronisch-entzündlichen Erkrankungen von Barriereorganen in ihrer Interdisziplinarität verstärkt in die Krankenversorgung zu übertragen und die Erfüllung bisher unbefriedigter Bedürfnisse von Erkrankten voranzutreiben. Drei Punkte sind im Zusammenhang mit einer erfolgreichen Behandlung wichtig und stehen daher im Zentrum der Forschung von PMI: die Früherkennung von chronisch-entzündlichen Krankheiten, die Vorhersage von Krankheitsverlauf und Komplikationen und die Vorhersage des individuellen Therapieansprechens.

Die Arbeit von PMI baut auf den Erkenntnissen des Vorgängerclusters „Entzündungen an Grenzflächen / Inflammation at Interfaces“ auf, der bereits in zwei Förderperioden der vorangegangenen Exzellenzinitiative (2007–2018) erfolgreich war. •

Vorwort

„Wir sehen es als unsere Aufgabe, mit all unserem Wissen zur Pandemiebekämpfung beizutragen.“

Mit unserem neuen Magazin des Exzellenzclusters „Precision Medicine in Chronic Inflammation“ wollen wir zeigen, wo und wie die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Cluster Impulse in der Wissenschaft und Klinik setzen, wie sie die Forschung voranbringen und in die klinische Anwendung tragen. Wir möchten Ihnen unsere Arbeit und unsere Themen vorstellen – und zwar in Heften, die sich jeweils mit einem Schwerpunkt einem wichtigen Thema des Clusters widmen.

Den Auftakt macht das Thema, das unser aller Leben seit mehr als einem Jahr bestimmt. Das neuartige Virus SARS-CoV-2, die Erkrankung COVID-19 und die Corona-Pandemie haben uns alle, aber auch die Medizin und die Wissenschaft herausgefordert. Für viele Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Clusters war bereits früh zu Beginn der Pandemie klar, dass sie hier einen Beitrag leisten wollen und können. Denn schnell zeigte sich: COVID-19 ist eine Erkrankung, bei der es zu vielfältigen Entzündungsreaktionen im Körper kommt, die zu massiven Problemen führen – und Entzündungen sind die Fachkompetenz des Clusters. Wir sehen es als unsere persönliche Aufgabe als Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, mit all unserer Kraft und unserem Wissen zur Pandemiebekämpfung beizutragen.

In der Erforschung dieser neuen Erkrankung hat sich das Grundkonzept des Clusters wieder einmal bewährt: Antworten auf diese komplexen wissenschaftlichen Fragen erhält man nur, wenn man interdisziplinär, fächerübergreifend arbeitet und die Krankheit systemisch betrachtet – also nicht auf ein Organ reduziert.

Einen Einblick in die vielfältigen Projekte und Forschungsergebnisse bietet dieses Magazin. Die Bandbreite reicht von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung über Genetik und die Rolle des Immunsystems (S.26), über Studien zur Virusausbreitung (S. 40) bis hin zu klinischen Studien zu Langzeitfolgen von COVID-19 (S. 42).

Ich wünsche Ihnen viel Freude bei der Lektüre unseres Magazins!

Prof. Dr. med. Stefan Schreiber
Sprecher des Exzellenzclusters
„Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI)

INHALT

03 / Vorwort

CLUSTER-HIGHLIGHTS:
Projekte, Menschen, Erfolge

06 / Erstklassige Publikationsleistung 2020

07 / Translationserfolg:
Von der Entdeckung des Signalwegs bis zum klinischen Wirkstoff

08 / Exzellente Infrastruktur

09 / Die Erforschung des Metaboloms:
Ein Zukunftsfeld des Clusters

10 / Exzellente Köpfe:
Neue Professorinnen und Professoren im Cluster-Umfeld

12 / Chancengleichheit:
Dorothea-Erxleben-Forscherinnenpreise 2021

12 / „Mini-Proposals“:
Forschungsförderung für Cluster-Nachwuchsforschende

13 / Cluster-Veranstaltungen 2020

14 / Precision Health in Schleswig-Holstein (PHSH)

15 / Schleswig-Holstein Exzellenz-Chairs

16 / Drittmittelförderung:
Neue oder verlängerte Verbundprojekte 2019/2020

62 / Preise und Auszeichnungen 2020/2021

20 / COVID-Forschung im Exzellenzcluster PMI

„Die komplexen Fragen, die ein neues Virus mit Manifestationen an verschiedenen Organen aufwirft, erfordern einen multidisziplinären Ansatz. Und mit unserem Fokus auf die Entzündungsforschung sind wir inhaltlich im Zentrum des Geschehens. Denn das, was bei COVID-19 letztendlich krankmacht und im schlimmsten Fall zum Tod führt, ist durch Entzündungen getriggert.“

Prof. Klaus F. Rabe
Ärztlicher Direktor der LungenClinic Großhansdorf

COVID-19-FORSCHUNG

20 / Das Coronavirus und Entzündungen
COVID-Forschung im Exzellenzcluster PMI

24 / Die Pandemie im zeitlichen Verlauf

26 / COVID-19 verstehen:
Erforschung einer Unbekannten

36 / Virusmutanten unter Beobachtung

40 / Lübecker Längsschnittstudie ELISA

42 / Der lange Schatten von COVID-19

55 / mRNA-Impfung auch bei immunsuppressiver Therapie wirksam und sicher

56 / Aktiv gegen COVID:
Innovative Ansätze aus Kiel und Lübeck

26 / Risikogene
Weltweit erste große genetische Studie zu Risikogenen bei COVID-19

Clustermitglieder haben Genvarianten gefunden, die den Verlauf von COVID-19 deutlich beeinflussen – eine davon betrifft das Gen für die Blutgruppeneigenschaft. Demnach könnte unter anderem die Blutgruppe beeinflussen, ob jemand an COVID-19 erkrankt oder nicht.

42 / Long-COVID
COVIDOM-Studie erforscht Langzeitfolgen von COVID-19

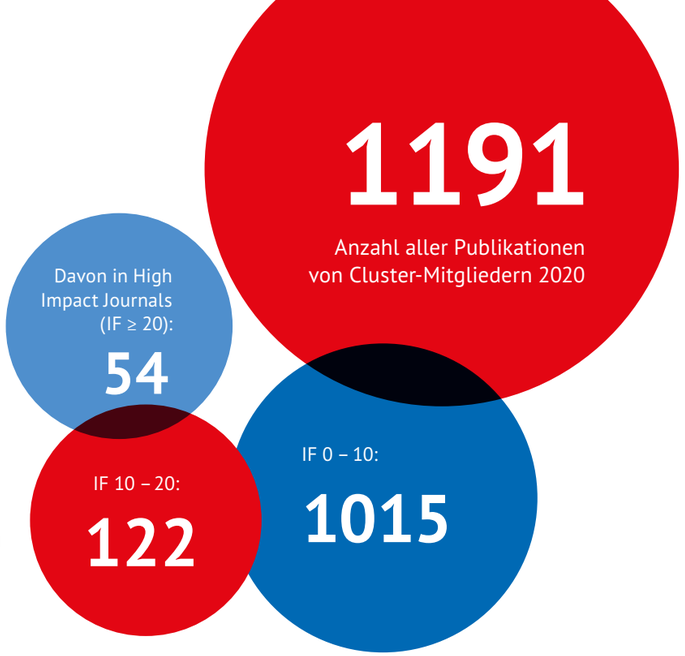
In der COVIDOM-Studie wollen die Forschenden systematisch mögliche Langzeit- und Strukturschäden nach der akuten Infektion erfassen, die eventuell erst Monate oder Jahre nach der Infektion auftreten.

Erstklassige Publikationsleistung

Publikationen von Cluster-Mitgliedern in High-Impact-Journals aufgeschlüsselt nach Journals, nach Impact Factor sortiert:

High Ranking (IF 2019)

N Engl J Med (74,7)	5
Lancet (60,4)	6
Nature (42,8)	8
Science (41,9)	3
Cell (38,6)	4
Nat Med (36,1)	2
Nat Rev Microbiol (34,2)	1
Lancet Oncol (33,8)	3
J Clin Oncol (33,0)	2
BMJ (30,3)	1
Lancet Neurol (30,0)	1
Nat Genet (27,6)	2
Nat Rev Neurol (27,0)	1
Lancet Respir Med (25,1)	2
JAMA Oncol (24,8)	1
Nat Rev Endocrinol (24,7)	1
Circulation (23,6)	4
Eur Heart J (22,7)	2
Immunity (22,6)	3
Cell Metab (21,6)	2



Drei Cluster-Mitglieder zählen zu den „Highly Cited Researchers“ 2020

Auch 2020 zählten erneut drei Mitglieder des Exzellenzclusters PMI zu den meistzitierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern ihres Fachgebiets: Professor Axel Hauschild, Professor Stefan Rose-John und Professor Stefan Schreiber. Das geht aus dem Ranking „Highly Cited Researchers" der „Web of Science-Group“ des US-Unternehmens Clarivate Analytics hervor. Dieses listet Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die im letzten Jahrzehnt an mehreren der Top-ein-Prozent der meistzitierten Publikationen ihres Fachgebiets beteiligt waren. 2020 standen 6.167 Namen aus der weltweiten Gruppe von Millionen von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern auf dieser Liste.

2019 standen ebenfalls bereits drei Clustermitglieder auf der Liste, damals waren es ebenfalls Professor Schreiber und Professor Hauschild, sowie außerdem Professor Stefan Niemann. •

Prof. Stefan Schreiber

Prof. Stefan Rose-John

Prof. Axel Hauschild

Translationserfolg:
Von der Entdeckung des Signalwegs bis zum klinischen Wirkstoff

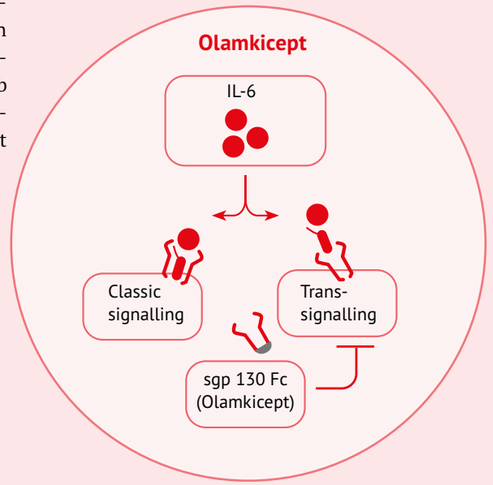
Mitglieder des Exzellenzclusters PMI haben einen neuartigen Wirkstoff entwickelt, der durch die gezielte Blockade eines Immun-Signalwegs chronische Darmentzündungen abmildern soll. Klinische Studien haben nun die Wirksamkeit von Olamkicept bei Patientinnen und Patienten gezeigt.

Ein zentrales Ziel des Clusters ist es, Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung zu bringen. Im Fall des Wirkstoffs Olamkicept für Patientinnen und Patienten mit chronischen Darmentzündungen ist dies beispielhaft gelungen. Vor rund 20 Jahren hatte die Arbeitsgruppe des Biochemikers und Cluster-Mitglieds Professor Stefan Rose-John den sogenannten Trans-Signalweg des Immun-Botenstoffs Interleukin-6 (IL-6) entdeckt, der eine wichtige Rolle bei chronischen Entzündungen spielt. Das erlaubte die Schaffung des Fusions-Proteins sgp130Fc, das gezielt diesen Weg blockiert und so die Entzündung abmildert. Die UKSH-Ausgründung CONARIS AG entwickelte daraus den Wirkstoff Olamkicept. Dieser hat sich in verschiedenen Tiermodellen chronischer Entzündungen, insbesondere bei chronischen Darmentzündungen, als sehr vielversprechend erwiesen.

Nun konnten Forschende um Cluster-Sprecher Professor Stefan Schreiber erstmals bei Patientinnen und Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zeigen, dass Olamkicept auch bei Menschen erfolgreich den Trans-IL-6-Signalweg blockiert und Entzündungen abmildern kann. Dieses Ergebnis haben sie im März 2021 in der führenden Fachzeitschrift Gastroenterology veröffentlicht. Darüber hinaus haben nun die Pharmaunternehmen Ferring und I-Mab Biopharma als Lizenznehmer von CONARIS in einer placebokontrollierten klinischen Studie der Phase II die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olamkicept bei Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa gezeigt.

Andere bisher verfügbare Medikamente haben bisher IL-6 komplett blockiert und dadurch auch das Immunsystem stark unterdrückt, was zu schweren Nebenwirkungen wie z.B. Infektionen führen kann. Aufgrund der selektiven Wirkung von Olamkicept über den IL-6-Trans-Signalweg wurden in Tiermodellen keine solchen Nebenwirkungen beobachtet, und auch die nun vorliegenden Daten bei Patientinnen und Patienten sind vielversprechend.

Als nächstes stehen nun Zulassungsstudien (klinische Phase III) für den Wirkstoff bei der Darmentzündung Colitis ulcerosa an. Außerdem soll es auch für andere Entzündungserkrankungen klinische Studien geben, in denen die Wirksamkeit von Olamkicept untersucht wird. •



Olamkicept fängt den Komplex aus IL-6 und löslichem Rezeptor aus dem Blut ein und blockiert dadurch den Trans-Signalweg, ohne die positiven Wirkungen von IL-6 über den „klassischen“ Weg zu stören.

Exzellente Infrastruktur

Das Kompetenzzentrum für Genomanalysen (CCGA) an der CAU verfügt über hochleistungsfähige Sequenziergeräte der neusten Generation. Mit ihnen können innerhalb kurzer Zeit große Mengen an genetischen Daten analysiert werden.

Kieler Kompetenzzentrum für Genomanalysen CCGA ist erfolgreich in der zweiten Förderrunde

Hier wurden molekulare Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf gefunden, wichtige Zusammenhänge bei chronischen Entzündungserkrankungen aufgedeckt, die Genome wichtiger Modellorganismen entschlüsselt und neue Krebsmutationen entdeckt: Das Kompetenzzentrum für Genomanalysen CCGA an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, zählt zu den größten akademischen Sequenzierstandorten in Deutschland und bietet eine wichtige Infrastruktur für den Exzellenzcluster PMI. Das CCGA wurde im März 2018 als eines von deutschlandweit vier Zentren für Hochdurchsatz-Sequenzierungen im Kompetenznetzwerk Next Generation Sequencing mit einer Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) eingerichtet, vorerst für drei Jahre. Die Förderung wurde 2020 bis Ende 2023 verlängert. •

So soll das geplante CeTEB-Forschungsgebäude der Kieler Universität auf dem Gelände des Bremerskamps in Zukunft aussehen.

Neues Zuhause für die Kieler Evolutionsforschung

An der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel soll ein neues Forschungszentrum für angewandte Evolutionsforschung entstehen, das „Center for Fundamental Research in Translational Evolutionary Biology“ (CeTEB). Dies hat die Gemeinsame Wissenschaftskonferenz des Bundes und der Länder (GWK) im Juni 2020 bestätigt, nachdem die schleswig-holsteinische Landesregierung ihre Unterstützung zugesagt und der Wissenschaftsrat eine Förderempfehlung ausgesprochen hatte. Bund und Land werden jeweils zur Hälfte bis zu 58 Millionen Euro in den Gebäudeneubau investieren. Der Bau soll 2022 starten.

Das Forschungsgebäude soll den evolutionswissenschaftlichen Forschenden der CAU und ihren Partnerinstitutionen in der Region ein neues Zuhause bieten. Im Fokus der künftigen CeTEB-Forschung stehen dabei vor allem interdisziplinäre Vorhaben, die insbesondere auf eine Anwendung evolutionsbasierter Konzepte zur Lösung gesellschaftlicher Herausforderungen in Umwelt, Gesundheit und Ernährung abzielen. •

Die Erforschung des Metaboloms: Ein Zukunftsfeld des Clusters

Chronische Entzündungserkrankungen sind durch eine schubweise auftretende Entzündung an verschiedenen Körperregionen, wie beispielsweise Darm, Haut oder Gelenken, gekennzeichnet. Eine wichtige Rolle bei der Krankheitsentstehung spielt offenbar eine fehlgeleitete Kommunikation zwischen dem körpereigenen Immunsystem und dem sogenannten Mikrobiom, der Gesamtheit der den Körper besiedelnden Mikroorganismen. Dieses Mikrobiom, insbesondere in unserem Darm, ist nicht nutzlos, es stellt im Gegenteil wertvolle Substanzen her, die die Gesundheit des gesamten Körpers steuern. Das zeigen auch Forschungsarbeiten aus dem Exzellenzcluster PMI.

Die Kommunikation zwischen dem Immunsystem und den Mikroorganismen erfolgt zu einem großen Teil über sogenannte Metabolite. Das sind kleine Moleküle, die zumeist als Stoffwechselprodukte von biochemischen Reaktionen in Körperzellen und in den besiedelnden Mikroorganismen entstehen. Ein besseres Verständnis der Rolle dieser Metabolite und darüber, wo und wie das Immunsystem und das Mikrobiom bei chronischen Entzündungen falsch miteinander kommunizieren, bietet herausragende Möglichkeiten, die Krankheitsentstehung von chronischen Entzündungen noch besser und tiefergehend zu verstehen und könnte zu präziseren Behandlungsmöglichkeiten führen.

Die Erforschung des Metaboloms, also der Gesamtheit dieses Kommunikationssystems, soll daher im Exzellenzcluster PMI zukünftig eine noch größere Rolle als bisher spielen. Deswegen hat der Cluster zahlreiche Initiativen angestoßen, um dieses zukunftsweisende Forschungsfeld weiter auszubauen und zu stärken. So wurden an den Universitäten in Kiel und Lübeck Professuren geschaffen (S. 10), um in einem möglichst breiten methodischen Spektrum das Metabolom zu untersuchen. In vom Cluster organisierten Workshops tauschen sich die Expertinnen und Experten aus diesem Feld intensiv aus und loten neue Richtungen aus.

Die Erkenntnisse über metabolische Veränderungen bei chronischen Entzündungserkrankungen sollen im Cluster möglichst früh zur klinischen Anwendung gebracht werden und beispielsweise neue diagnostische und therapeutische Ansätze für chronische Entzündung ermöglichen. Ein Ziel ist beispielsweise metabolische Biomarker zu identifizieren, mit deren Hilfe festgestellt werden könnte, ob die Entzündung im Körper wirklich und langanhaltend durch eine bestimmte Therapie gestoppt werden konnte. Darüber hinaus können metabolische Prozesse auch neuartige Ansatzpunkte für die Behandlung von chronischen Entzündungen darstellen. So untersuchen Clustermitglieder aktuell in einer klinischen Studie konkret einen Wirkstoff, der den Stoffwechsel der Aminosäure Tryptophan beeinflusst und dadurch Entzündungen gezielt abmildern könnte. •

Prof. Dr. Helena Zacharias
W2-Professur auf Zeit mit Tenure Track für klinische Metabolomik, Medizinische Fakultät CAU, seit April 2021
Klinik für Innere Medizin I, UKSH Campus Kiel & IKMB

Forschungsschwerpunkte: Metabolomics, NMR-Spektroskopie, maschinelles Lernen, klinische Entscheidungshilfesoftwares, Nephrologie sowie Epidemiologie
Vorher: Leitung Juniorforschungsgruppe „Computational Biomarker Discovery" an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Greifswald

Prof. Dr. Andreas Hutloff
W2-Professur auf Zeit mit Tenure Track für Molekulare Immunregulation, Medizinische Fakultät CAU, seit März 2020
Institut für Immunologie, UKSH Campus Kiel

Forschungsschwerpunkte: T-Zell/B-Zell-Interaktion, T-Zell-Kostimulation, Follikuläre T-Helferzellen, Chronische Entzündung, Interstitielle Lungenerkrankungen
Vorher: AG-Leiter Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin

Exzellente Köpfe: Neue Professorinnen und Professoren im Cluster-Umfeld

Prof. Dr. phil. Claudia Bozzaro
W2-Professur auf Zeit mit Tenure Track für Medizinethik, Medizinische Fakultät CAU, seit Oktober 2020
Institut für Experimentelle Medizin, CAU

Forschungsschwerpunkte: Normative Konzepte in der Medizin, Ethische Herausforderungen am Lebensende, Ethische und sozio-kulturelle Aspekte des chronischen Schmerzes, Ethik des Alterns, Ethik des guten Lebens in der Präzisionsmedizin, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit
Vorher: Uni Freiburg, Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, 2020 Habilitation (Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin)

Prof. Dr. Silvio Waschina
W1-Professur auf Zeit mit Tenure Track für Nutriinformatik, Agrar-und Ernährungswissenschaftliche Fakultät der CAU, seit Oktober 2019
Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde, CAU

Forschungsschwerpunkte: Mikrobieller Beitrag zum humanen Metabolom, Metabolische Modellierung
Vorher: Postdoc AG Prof. Kaleta, Institut für Experimentelle Medizin, CAU

Prof. Dr. Thomas F. Meyer
Seniorprofessur an der Medizinischen Fakultät der CAU, seit September 2020
Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB), CAU

Forschungsschwerpunkte: Infektionsonkologie: Kausalität und Evolution der infektionsbedingten Karzinogenese (Magen- und Darmkrebs, Gebärmutterhals- und Ovarialkarzinom); genetische Signaturen der Krebsentstehung. Mechanismen und Auswirkungen chronischer Infektionsprozesse, Impfstoffe und Medikamentenentwicklung.
Weiterhin außerdem: Emeritus Direktor am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin, Senior Professor an der Charité Berlin

Prof. Dr. Ulrich Günther
W3-Professur für Metabolomics, MINT-Sektion Universität zu Lübeck, seit Oktober 2019
Institut für Chemie und Metabolomics, UzL

Forschungsschwerpunkt: NMR-basierte Metabolomics
Vorher: University of Birmingham/Großbritannien

Prof. Dr. med. Arndt Guido Heine
W2-Professur auf Zeit mit Tenure Track für Dermatologie mit Schwerpunkt Allergologie und Immundermatologie, Medizinische Fakultät CAU, seit September 2019
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, UKSH Campus Kiel

Forschungsschwerpunkte: spezifische Immunantwort bei Typ I-Allergien und Antikörper-vermittelten Autoimmunderm atosen
Vorher: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie an der Charité Berlin

Chancengleichheit: Dorothea-Erxleben-Forscherinnenpreise 2021

2021 hat der Exzellenzcluster PMI drei hochdotierte Dorothea-Erxleben-Forscherinnenpreise (1x 100.000 Euro, 2 x 50.000 Euro) an drei herausragende junge Wissenschaftlerinnen vergeben. Die Preise werden ausschließlich an Wissenschaftlerinnen aus dem Cluster vergeben mit dem Ziel, deren exzellente Forschungstätigkeit im Bereich der Entzündungsforschung zu unterstützen und damit auch ihre Qualifikation für weitere Förderanträge zu steigern. Der Preis wurde erstmals 2017 durch den Vorgängercluster „Inflammation at Interfaces“ vergeben.

Benannt ist die Auszeichnung nach Dorothea Christiane Erxleben, die Mitte des 18. Jahrhunderts als erste Ärztin in Deutschland promovierte und als Ärztin praktizierte.

Die Preisträgerinnen der Dorothea-Erxleben-Forscherinnenpreise 2021 sind Prof. Petra Bacher (Kiel), Dr. Corinna Bang (Kiel) und Dr. Julia Pagel (Lübeck). •

Prof. Dr. Petra Bacher
vom Institut für Klinische Molekularbiologie und vom Institut für Immunologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und des UKSH, Campus Kiel, erhält den Preis mit einer Dotierung von 100.000 Euro. Mit ihrem Projekt möchte sie untersuchen, welchen Einfluss präexistente T-Zellen und das immunologische Alter auf die Qualität der T-Zell-Antworten bei einer SARS-CoV-2-Impfung und damit auf deren Wirksamkeit haben.

Dr. Corinna Bang
ist Postdoc am Institut für klinische Molekularbiologie der CAU und des UKSH, sie wird mit 50.000 Euro gefördert. In ihrem Projekt möchte sie die funktionelle Zusammensetzung des Darmmikrobioms und des oralen Mikrobioms bei Menschen mit Multipler Sklerose analysieren und deren potentielle Einflüsse auf die Krankheit identifizieren.

Dr. Julia Pagel
ist Kinderärztin und Wissenschaftlerin an der Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie des UKSH, Campus Lübeck, sie erhält ebenfalls eine Förderung von 50.000 Euro. Sie möchte in ihrem Projekt untersuchen, wie die Störung des Gleichgewichts im Darmmikrobiom und der Immunregulation bei Frühgeborenen zur Entwicklung einer anhaltenden Entzündung und anschließend zu einer chronischen Lungenerkrankung führt.

„Mini-Proposals“: Forschungsförderung für Cluster-Nachwuchsforschende

Jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern bietet der Cluster unter dem Dach der PMI Academy ausgezeichnete Ausbildungs- und Karrieremöglichkeiten, sowie die Chance, sich untereinander und mit erfahrenen exzellenten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern auszutauschen. 2021 bot der Cluster den jungen Forschenden die Möglichkeit einer Forschungsförderung, auf die sich 56 Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler mit ihren Projektideen im Rahmen von „Mini-Proposals“ bewarben. 22 Projekte wurden durch externe Gutachter ausgewählt. •

Eine Liste der geförderten Projekte finden Sie hier:
www.precisionmedicine.de/de/karriere/pmi-academy/miniproposals

Cluster-Veranstaltungen 2020

Viele kleinere Veranstaltungen mussten 2020 wegen der Corona-Pandemie verschoben werden oder rein virtuell stattfinden. Drei Vor-Ort-Veranstaltungen waren dennoch möglich:

7. Internationales Symposium “Inflammation Medicine – from Bed to Bedside”

Am 17. und 18. Februar 2020 – noch vor Beginn der Corona-Epidemie in Deutschland – kamen rund 250 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Klinik und Grundlagenforschung zum 7. Internationalen Symposium des Exzellenzclusters PMI ins Radisson Blu Hotel in Hamburg. Im Plenum und in Workshops diskutierten sie interdisziplinär die neuesten Entwicklungen in der Präzisionsmedizin für chronische Entzündungserkrankungen. Am letzten Abend fand außerdem ein klinisches Symposium für Ärztinnen und Ärzte statt – gesponsert von AbbVie und Sanofi – bei dem bestehende und neue therapeutische Optionen in der individualisierten Medizin vorgestellt wurden. •

Mini-Retreat zu COVID-Forschungsvorhaben

Am 12. Juni 2020 hat der Cluster unter der Schirmherrschaft der Dekane der Medizinischen Fakultät der CAU sowie der Sektion Medizin der Universität zu Lübeck Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler beider Universitäten ins Kieler Schloss geladen, um potentielle Forschungsvorhaben in Bezug auf SARS-CoV-2, COVID-19 und die Pandemie zu diskutieren. Die Teilnehmenden loteten gemeinsam mit den anwesenden Mitgliedern des Cluster-Vorstands mögliche Kooperationen aus und erhielten wertvolles Feedback zu ihren Vorhaben. Zahlreiche der dort diskutierten Projekte wurden später in Form von Anträgen eingereicht und vom Land Schleswig-Holstein oder im Rahmen des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) vom BMBF gefördert. •

Cluster-Retreat 2020

Am 1. und 2. September fand das jährliche interne Treffen aller Clustermitglieder, der Cluster-Retreat, im Kieler MARITIM Hotel Bellevue statt – aber wegen der Corona-Pandemie unter deutlich veränderten Bedingungen. So war wegen der Hygienebeschränkungen die Teilnehmerzahl auf 100 beschränkt. Die Mitglieder präsentierten ihre Arbeit in den Cluster-Forschungsgebieten, aber auch Ergebnisse aus der COVID-19-Forschung. •

Videotipp ›

Was ist eigentlich Präzisionsmedizin? Warum ist sie bei Entzündungserkrankungen wichtig? Und was braucht es, um Präzisionsmedizin Realität werden zu lassen?

Dazu äußern sich renommierte internationale Expertinnen und Experten beim internationalen Cluster-Symposium 2020 in unserem Statementvideo:
youtu.be/OyGSUWuvnCU

Precision Health in Schleswig-Holstein (PHSH)

Die Universitäten Kiel und Lübeck haben 2018 gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) die Einrichtung „Precision Health in Schleswig-Holstein“ (PHSH) gegründet. Damit haben sie den organisatorischen Rahmen geschaffen, um klinische Forschung in dem zukunftsträchtigen Feld der Präzisionsmedizin zu professionalisieren und zu beschleunigen. Grundlage von PHSH ist die langjährige Zusammenarbeit der Universitäten von Kiel und Lübeck und dem UKSH, innerhalb des Exzellenzclusters "Inflammation at Interfaces", die im Cluster PMI aktuell fortgeführt wird.

PHSH ist derzeit deutschlandweit einzigartig. In dieser Struktur steuern exzellente Wissenschaftler, die im Rahmen des „Schleswig-Holstein Exzellenz-Chair“-Programms durch externe Begutachtung ausgewählt wurden, direkt die klinischen Forschungsmöglichkeiten im UKSH. Sie entscheiden zum Beispiel darüber, welche Strukturen für wissenschaftsgeleitete klinische Studien notwendig sind und welche Infrastrukturen ausgebaut werden müssen. 2020 hat sich die Lenkungsgruppe von PHSH, bestehend aus den Schleswig-Holstein Excellence-Chairs der ersten Ausschreibungsrunde (2018–2023), konsolidiert und aus ihren Reihen Prof. Philip Rosenstiel (CAU, UKSH) als ihren Sprecher gewählt. Die Aktivitäten nehmen seitdem Fahrt auf: So hat die Lenkungsgruppe die strategische Roadmap „PHSH 2021“ vorgestellt und die Evaluierung des „Schleswig-Holstein Exzellenz-Chair“-Programms gestartet. Zunächst liegt durch die bisher besetzten Schleswig-Holstein Exzellenz-Chairs der thematische Schwerpunkt auf Entzündung, zukünftig soll dieser aber ausgeweitet werden.

PHSH als Einrichtung zwischen Universitäten und Klinikum, zwischen Forschung und Praxis, soll einen Rahmen bieten, um Translation in der klinischen Forschung im Bereich der Präzisionsmedizin zu fördern. Ergebnisse exzellenter biomedizinischer Forschung sollen so schneller in präzisionsorientierte Spitzenmedizin übersetzt und damit die Lücke zwischen medizinischer Grundlagenforschung und Therapieforschung geschlossen werden. ››

PHSH hat drei konkrete Themenfelder definiert:

› **Organisation klinischer Forschungsstrukturen:** Durch PHSH soll ein exzellentes Umfeld für klinische Studien und Forschungsprojekte im Bereich der Präzisionsmedizin geschaffen und ausgeweitet werden. Ziel ist es, Forschungsstrukturen an der unmittelbaren Grenzfläche zwischen Krankenhausbetrieb und klinischer Forschung zu etablieren, die die gezielte Gewinnung von Bioproben und den breiten Transfer klinischer Daten befördern. So sollen beispielsweise die bereits bestehenden Exzellenzzentren für Entzündungsmedizin (CCIMs) in Kiel und Lübeck, sowie das „healthcare-embedded“ Biobanking durch gezielte Maßnahmen gestärkt werden.

› **Strategische Personalentwicklung:** Aus der ersten Ausschreibungsrunde sind acht „Schleswig-Holstein Exzellenz-Chairs“ (Exzellenz-Professuren) mit ihren jeweiligen Nachwuchsgruppenleitungen als Tandems etabliert worden. Nach der Evaluierung dieser Runde ist eine zweite Ausschreibungsrunde geplant. Außerdem wird sich PHSH bei der Weiterentwicklung der Clinician Scientist Programme in Kiel und Lübeck maßgeblich beteiligen.

› **Kritische Forschungsinfrastruktur:** Ein wesentliches Ziel von PHSH ist die Stärkung exzellenter technischer Infrastruktur für klinisch-translationale Forschung. In der von PHSH angelegten Roadmap werden derzeit ausgewählte Infrastrukturen identifiziert, die zukunftsweisende Technologien in der Präzisionsmedizin betreiben. Gemeinsam mit den Universitäten, dem UKSH und dem Land sollen Konzepte für eine nachhaltige Förderung entwickelt werden. Hierzu zählen z.B. die Genomanalytik, die gnotobiotische Tierhaltung, die hochaufgelöste Analyse von Immunzellen und die Stärkung der Infektionsforschung. •

Schleswig-Holstein Exzellenz-Chairs

Ende 2015 haben die Universitäten Kiel und Lübeck in einem gemeinsamen Wettbewerb erstmals acht Schleswig-Holstein Exzellenz-Chairs (SH Exzellenz-Chairs) ausgeschrieben. Ziel war, unter dem Dach von PHSH exzellente Forschende aus den beiden Förderphasen des Exzellenzclusters „Inflammation at Interfaces“, dem Vorgänger von PMI, nachhaltig an den Clusterstandorten zu halten. Die von externen Gutachtern ausgewählten acht SH Exzellenz-Chairs der ersten Ausschreibungsrunde zeichnen sich durch herausragende Leistungen im Umfeld des Themenschwerpunktes Entzündungsforschung aus. Sie stehen im Zentrum von PHSH, da sich aus ihren Reihen die PHSH-Lenkungsgruppe mit dem PHSH-Sprecher gebildet hat.

Die SH Exzellenz-Chairs erhielten jeweils eine Million Euro für eine Laufzeit von sechs Jahren (Förderperiode) mit der Auflage Nachwuchsgruppen einzurichten und für deren Leitung jeweils exzellente Nachwuchswissenschaftler*innen zu rekrutieren. •

CHAIR	INSTITUT/KLINIK
Prof. Dr. John Baines	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und UKSH, Campus Kiel, Institut für Experimentelle Medizin, Sektion für Evolutionäre Medizin
Prof. Dr. Andre Franke	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und UKSH, Campus Kiel, Institut für Klinische Molekularbiologie
Prof. Dr. Robert Huber	Universität zu Lübeck, Institut für Biomedizinische Optik
Prof. Dr. Matthias Laudes	UKSH, Campus Kiel, Institut für Diabetologie und klinische Stoffwechselforschung und Klinik für Innere Medizin I
Prof. Dr. Ralf Ludwig	Universität zu Lübeck, Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie
Prof. Dr. Stefan Niemann	Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum, Molekulare und Experimentelle Mykobakteriologie
Prof. Dr. Philip Rosenstiel	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und UKSH, Campus Kiel, Institut für Klinische Molekularbiologie
Prof. Dr. Stephan Weidinger	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und UKSH, Campus Kiel, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

NACHWUCHS-GRUPPEN-LEITUNG	PROFESSUR FÜR…
Prof. Dr. Daniel Unterweger / W1 (bis 11.2020)	Intestinale Mikrobiologie
Prof. Dr. Petra Bacher / W1	Immunologie und Immungenetik
Prof. Dr. Sebastian Karpf / W1	Translationale Biomedizinische Photonik
Prof. Dr. Dominik Schulte / W2	Zielgerichtete Prävention
Prof. Dr. Jennifer Hundt / W2	Visualisierung kutaner Entzündung
Prof. Dr. Matthias Merker / W1	Evolutionäre Pathogenomik von chronischen Lungenerkrankungen
Prof. Dr. Sabrina Jabs / W1	Funktionelle Genomik und Einzelzellanalyse
Prof. Dr. Hila Emmert / W1	Translationale Systemdermatologie

Drittmittelförderung: Neue oder verlängerte Verbundprojekte 2019/2020*

Seit Beginn der Förderphase von PMI Anfang 2019 haben die Mitglieder bereits zahlreiche Verbundprojekte erfolgreich eingeworben und gestartet. Erfolgreich laufende Verbünde wurden verlängert.

Gefördert durch
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

DFG Forschungsgruppe
miTarget „Das Mikrobiom als therapeutisches Target bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen“

In miTarget wollen die Forschenden herausfinden, welche Darmbakterien bei der Entstehung und dem Fortschreiten von chronischen Darmentzündungen entscheidend sind und welche molekularen Mechanismen der Krankheitsentstehung zugrunde liegen.

Laufzeit: 01.03.2020 – 29.02.2024
Förderung: 5,8 Millionen Euro**, Fördersumme Kiel: 5,3 Millionen Euro
Clusterbeteiligung: Koordinator und Sprecher: Prof. Andre Franke (CAU, UKSH), stellvertretender Sprecher: Prof. Philip Rosenstiel (CAU, UKSH). Weitere Clustermitglieder leiten Teilprojekte.
www.mitarget.org

Verlängerung des DFG Sonderforschungsbereichs an der CAU
Kieler Sonderforschungsbereich (SFB) 1182
„Entstehen und Funktionieren von Metaorganismen“

Die Beteiligten erforschen die Beziehung von Wirtslebewesen und ihren besiedelnden Mikroorganismen. Sie wollen verstehen, warum und wie mikrobielle Gemeinschaften die langfristigen Verbindungen mit ihren Wirtsorganismen eingehen und welche funktionellen Konsequenzen diese Wechselwirkungen haben.

Laufzeit: Erste Förderphase 01.01.2017 – 31.12.2019, Zweite Förderphase 01.01.2020 – 31.12.2023
Förderung: Erste Förderphase: 10,2 Millionen Euro Zweite Förderphase: 12,8 Millionen Euro**,
Clusterbeteiligung: Sprecher: Prof. Thomas Bosch (CAU), stellvertretender Sprecher: Prof. Hinrich Schulenburg (CAU). Weitere Clustermitglieder leiten Teilprojekte.
www.metaorganism-research.com

DFG-Graduiertenkolleg für angewandte Evolutionsforschung in Kiel
TransEvo: „Translational Evolutionary Research“

Doktorandinnen und Doktoranden sollen in TransEvo gezielt in der angewandten Evolutionsforschung ausgebildet werden. Zentrale Aufgabe des neuen Kollegs ist die Entwicklung nachhaltiger Lösungen für gesellschaftliche Herausforderungen in den Bereichen Umwelt, Medizin oder Landwirtschaft, die stark evolutionäre Prozesse betrachten.

Laufzeit: 01.03.2020 – 31.08.2024
Förderung: 6,0 Millionen Euro**
Clusterbeteiligung: Sprecher: Prof. Hinrich Schulenburg (CAU). Weitere Clustermitglieder leiten Teilprojekte.
www.transevo.de

DFG-Graduiertenkolleg zur Prädisposition von Autoimmunerkrankungen in Lübeck
„Definition und gezielte Intervention des Frühstadiums von Autoimmunerkrankungen”

Ein wesentliches Ziel des neuen Graduiertenkollegs ist das Finden von Biomarkern, mit deren Hilfe Menschen identifiziert werden können, die ein hohes Risiko haben im späteren Leben eine Autoimmunerkrankung zu entwickeln.

Laufzeit: 01.10.2021 – 31.03.2026
Förderung: 5,6 Millionen Euro**
Clusterbeteiligung: Sprecher: Prof. Ralf Ludwig (UzL), stellvertretende Sprecherin: Prof. Jennifer Hundt (UzL). Weitere Clustermitglieder leiten Teilprojekte.
www.grk2633.uni-luebeck.de/index.php?id=5

*bis 1.6.2021
** Fördersummen inklusive Programmpauschale.

GEFÖRDERT VOM
Bundesministerium für Bildung und Forschung

BMBF e:Med Demonstrator zur Individualisierten Medizin
GuideIBD: „Molekulare Therapiesteuerung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen“

Im Rahmen des Projekts soll eine optimierte Therapiesteuerung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter realen Bedingungen in der klinischen Praxis erprobt werden.

Laufzeit: 01.07.2019 – 30.06.2022
Förderung: gesamt: 2,3 Millionen Euro**, Kiel: 1,7 Millionen Euro
Clusterbeteiligung: Projektleitung Kiel: Prof. Stefan Schreiber (CAU, UKSH). Weitere Clustermitglieder leiten Teilprojekte.
www.sys-med.de/en/demonstrators/guide-ibd

BMBF e:Med Forschungskonsortium zur Systemmedizin
iTreat: „Entwicklung individualisierter Behandlungspfade bei Psoriasis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen durch systemmedizinische Ansätze“

Der Forschungsverbund konzentriert sich auf chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Darmtrakt) und Psoriasis (Haut), die ein hohes Maß an klinischen Ähnlichkeiten aufweisen. Die Beteiligten wollen frühe Biomarker zur Verbesserung des Therapieerfolgs finden und die molekularen Grundlagen besser verstehen, die dazu führen, dass in manchen Fällen die Entzündung trotz erfolgter Therapie neu zurückkehrt.

Laufzeit: 01.12.2019 – 30.11.2022
Förderung: gesamt: 3,2 Millionen Euro**, Fördersumme Kiel: 2,2 Millionen Euro
Clusterbeteiligung: Projektleitung Kiel: Prof. Philip Rosenstiel (CAU, UKSH).
www.sys-med.de/de/verbuende/itreat

BMBF-Juniorverbund in der Systemmedizin
TryIBD: „Multi-dimensional resolution of tryptophan-driven immune-metabolism as a novel pathophysiological principle in inflammatory bowel disease“

In TryIBD untersuchen die Beteiligten wie die Aminosäure Tryptophan und der Tryptophan-Stoffwechsel chronische Darmentzündungen beeinflussen.

Laufzeit: 01.09.2019 – 31.08.2024
Förderung: Fördersumme in Kiel: 2,5 Millionen Euro**; Teilprojekt Aden: 1,8 Millionen Euro, Teilprojekt Pravdivtsev: 703.551 Euro
Clusterbeteiligung: Koordination: PD Dr. Konrad Aden (CAU, UKSH), Leitung Teilprojekt: Dr. Andrey Pravdivtsev.
www.sys-med.de/de/juniorverbuende/try-ibd

BMBF-Forschungsverbund
MESINFLAME: „Integrative präklinische Strategien zur Untersuchung des lokalen Mesenchyms als Regulator bei entzündlichen muskuloskelettalen Erkrankungen, Untersuchung der Autoimmunerkrankungen systemische Sklerose und Granulomatose mit Polyangiitis“

In einem krankheitsübergreifenden und interdisziplinären Ansatz soll die Rolle des Bindegewebes bei entzündlichen muskuloskelettalen Erkrankungen erforscht werden.

Laufzeit: 01.06.2020 – 31.05.2023
Förderung: Gesamtförderung 4,3 Millionen Euro**, Förderung Lübeck: 771.208 Euro**
Clusterbeteiligung: Mitglied Lenkungsausschuss und Leitung Teilprojekt: Prof. Gabriela Riemekasten (UzL, UKSH), Teilprojekt-Leitung: Prof. Peter Lamprecht (UzL, UKSH).
www.mesinflame.de

»

Drittmittelförderung: Neue oder verlängerte Verbundprojekte 2019/2020*

Verlängerung des Leibniz-Campus zur Erforschung von Lungenkrankheiten
Leibniz ScienceCampus EvoLung: „Evolutionary Medicine of the Lung"

Die Beteiligten wollen durch die Erforschung evolutionärer Prozesse ein besseres Verständnis der Entstehung von Asthma, chronisch obstruktiver Lungenkrankheiten (COPD) und Tuberkulose erhalten und daraus neue Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten entwickeln.

Laufzeit: Erste Förderphase 01.10.2016 – 30.09.2021,
Zweite Förderphase 01.10.2020 – 30.09.2024
Förderung: Erste Förderphase gesamt: 4,2 Millionen Euro,
Fördersumme Kiel: 1,6 Millionen Euro.
Zweite Förderphase gesamt: 3,7 Millionen Euro,
Fördersumme Kiel: 1,6 Millionen Euro
Clusterbeteiligung: Sprecher: Prof. Stefan Niemann (FZB),
stellvertretender Sprecher: Prof. Hinrich Schulenburg (CAU).
Weitere Clustermitglieder leiten Teilprojekte.
www.evolung.fz-borstel.de

EU Horizon 2020

SymbNET „Genomik und Metabolomik in einem Wirt-Mikroben-Symbiose-Netzwerk"

Die Kooperationspartner in SymbNET möchten die Erforschung der symbiotischen Beziehungen von Wirtslebewesen und Mikroorganismen künftig in enger Zusammenarbeit vorantreiben. Schwerpunkte des neuen Netzwerks sind vor allem die Nachwuchsförderung durch die Unterstützung von wechselseitigen Kooperationen und Gastaufenthalten und der Aufbau von neuartigen Forschungsinfrastrukturen.

Laufzeit: 01.01.2021 – 31.12.2023
Förderung: Insgesamt 900.000 Euro**,
davon für Kiel: 95.040 €
Clusterbeteiligung: Koordination: Prof. Hinrich Schulenburg (CAU). Der SFB 1182 ist Projektpartner.
www.sys-med.de/en/demonstrators/guide-ibd

EASI-Genomics „European Advanced infraStructure for Innovative Genomics"

In dem Projekt haben sich 16 Partner aus Forschung und Industrie zusammengeschlossen, um verschiedene Genomics-Projekte zu unterstützen. Sie wollen eine praxisbezogene Gemeinschaft aufbauen, die hochentwickelte Sequenzierungstechnologie über Landes- und Gebietsgrenzen hinaus wirksam einsetzt, um globale Herausforderungen in der Wissenschaft anzugehen.

Laufzeit: 01.02.2019 – 31.01.2023
Förderung: 10,0 Millionen Euro**,
Förderung Kiel: 806.866 Euro
Clusterbeteiligung: Leitung Teilprojekt: Prof. Andre Franke (CAU, UKSH).
www.easi-genomics.eu/home

*bis 1.6.2021
** Fördersummen inklusive Programmpauschale.

Innovative Medicines Initiative (IMI)

Innovative Medicines Initiative 2 (IMI2) Projekt
ImmUniverse: "Better control and treatment of immune-mediated diseases by exploring the universe of microenvironment imposed tissue signatures and their correlates in liquid biopsies"

Die Konsortiums-Mitglieder von ImmUniverse wollen Krankheitsmechanismen von Colitis Ulcerosa und Neurodermitis untersuchen, um die Diagnose und Behandlung zu verbessern. Insbesondere suchen sie nach Biomarkern, mit deren Hilfe Ärztinnen und Ärzte vorhersagen können, wie schwer die Entzündungskrankheiten im individuellen Fall verlaufen werden.

Laufzeit: 01.01.2020 – 31.12.2024
Förderung: Insgesamt 15,5 Millionen Euro**,
Förderung Kiel: 2,6 Millionen Euro
Clusterbeteiligung: Leitungen Teilprojekte:
Prof. Stefan Schreiber (CAU, UKSH),
Prof. Stephan Weidinger (CAU, UKSH),
Prof. Philip Rosenstiel (CAU, UKSH).
www.immuniverse.eu

Innovative Medicines Initiative 2 (IMI2) Projekt
3TR: „Taxonomy, Treatment, Targets and Remission"

Die Beteiligten wollen bei sieben verschiedenen immunvermittelten, allergischen oder entzündlichen Erkrankungen die molekularen Mechanismen genauer verstehen, die darüber entscheiden, ob individuelle Erkrankte auf bestimmte Therapien ansprechen, nicht ansprechen oder nach einiger Zeit die Erkrankung zurückkehrt.

Laufzeit: 01.09.2019 – 31.08.2026
Förderung: Insgesamt 40,3 Millionen Euro**,
Fördersumme Kiel: 2,7 Millionen Euro
Clusterbeteiligung: Leitungen Teilprojekte:
Prof. Stefan Schreiber (CAU, UKSH) und
Prof. Philip Rosenstiel (CAU, UKSH).
www.3tr-imi.eu

Innovative Medicines Initiative 2 (IMI2) Projekt
BIOMAP „Biomarkers in Atopic Dermatitis and Psoriasis"

In BIOMAP werden Ursachen und Mechanismen der entzündlichen Hauterkrankungen Neurodermitis (Atopische Dermatitis) und Schuppenflechte (Psoriasis) untersucht. Ein Ziel ist Biomarker zu identifizieren, die für die Variation im Krankheitsverlauf verantwortlich sind.

Laufzeit: 01.04.2019 – 31.03.2024
Förderung: Insgesamt 10,5 Millionen Euro**,
Förderung Teilprojekt Kiel: 1,9 Millionen Euro
Clusterbeteiligung: Koordination: Prof. Stephan Weidinger (CAU, UKSH).
www.biomap-imi.eu

Das Coronavirus und Entzündungen:

COVID-Forschung im Exzellenzcluster PMI

Mit Beginn der Coronavirus-Pandemie in Deutschland mobilisierte der Exzellenzcluster PMI alle Kräfte, um die vielen offenen Fragen im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 zu erforschen. In den Cluster-Arbeitsgruppen war dafür bereits viel Expertise vorhanden. Denn Entzündungsprozesse und fehlgeleitete Immunreaktionen gibt es bei COVID-19 genauso wie bei chronischen Entzündungskrankheiten, die sonst im Zentrum der Forschung stehen.

Weitermachen wie bisher – das war im März 2020 keine Option, insbesondere nicht für die Wissenschaft. Da breitete sich ein Virus, über das nur wenig bekannt war, rasant in der Welt aus, machte die Menschen zum Teil schwer krank und die Medizin hatte nichts dagegenzusetzen. Um die richtigen Gegenmaßnahmen treffen zu können, waren Antworten aus allen Wissenschaftsdisziplinen nötig. Dieser Herausforderung haben sich die Forscherinnen und Forscher im Exzellenzcluster „Precision Medicine in Chronic Inflammation“(PMI) gestellt. Sie nutzen ihre Expertise, zum Beispiel um die molekularen Vorgänge bei schweren Krankheitsverläufen zu beschreiben, genetische Krankheitsursachen aufzudecken oder die Verbreitung des Virus zu verstehen. Diagnosemaßnahmen wurden verfeinert, klinische Manifestationen dokumentiert und Therapieansätze entwickelt.

Clusterstruktur: Vorteil für Forschung in der Pandemiesituation

„Das ist so ein Moment, da muss man etwas tun. Da muss man alle technischen Möglichkeiten einsetzen, um Lösungsansätze, Erkenntnisse und Fortschritte zu suchen“, sagt Professor Klaus Rabe, Ärztlicher Direktor der LungenClinic Großhansdorf und Mitglied im Clustervorstand. Die seit vielen Jahren gelebte Zusammenarbeit von Forscherinnen und Forschern aus den verschiedenen Fächern von Grundlagenwissenschaft und Klinik erwies sich in der Pandemiesituation als besonders vorteilhaft. „Der Cluster ist eine geniale Plattform, die Kooperativität und translationale Forschung voranbringt. Die komplexen Fragen, die ein neues Virus mit Manifestationen an verschiedenen Organen aufwirft, erfordern einen multidisziplinären Ansatz. Und mit unserem Fokus auf die Entzündungsforschung sind wir inhaltlich im Zentrum des Geschehens. Denn das, was bei COVID-19 letztendlich krankmacht und im schlimmsten Fall zum Tod führt, ist durch Entzündungen getriggert“, betont Rabe, der als Lungenarzt vor allem wirksame Therapien für schwer erkrankte Patientinnen und Patienten vermisst. „Wirklich froh stimmen mich die derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten nicht.“ Daher plädiert er dafür, so viele COVID-Erkrankte wie möglich in klinische Studien einzuschließen, um so therapeutische Fortschritte zu ermöglichen.

Parallelen zu Entzündungskrankheiten

Inhaltlich gibt es zwischen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und der Infektion mit SARS-CoV-2 viele Überschneidungen. „In der schweren Form ist COVID-19 nicht nur eine Erkrankung der Atemwege. Durch die Infektion werden auch Entzündungsreaktionen oder fehlgeleitete Immunreaktionen in Gang gesetzt, die neben der Lunge noch viele weitere Organe schädigen können. Natürliche Prozesse geraten in ähnlicher Weise aus den Fugen, wie etwa im aktiven Schub von chronischen Entzündungskrankheiten“, erklärt Professor Philip Rosenstiel, der ebenfalls Mitglied des Cluster-Vorstandes ist. Der Direktor des Instituts für Klinische Molekularbiologie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) ist Experte für molekulare Medizin und erforscht in seiner Arbeitsgruppe insbesondere zelluläre Signalwege bei Entzündungen im Darm. „Wir sehen, dass bei COVID die gleichen Zellen und Botenstoffe beteiligt sind, die uns auch im Zusammenhang mit chronischen Entzündungskrankheiten interessieren.“ Für den Wissenschaftler war es daher keine Frage, tiefer in der Erforschung der SARS-CoV-2-Infektion einzusteigen. „Als Wissenschaftler hat man gerade in solchen Zeiten die Verantwortung zu überlegen, was kann ich tun, um diese Pandemie mit Forschung zu begleiten, wenn nicht sogar zu ändern.“

Rosenstiel und seine Arbeitsgruppe haben bereits entscheidende Vorerfahrung, um die krankmachenden Prozesse des neuartigen Coronavirus zu erforschen. In früheren Forschungsarbeiten und in einem anderen Zusammenhang haben sie bereits den Rezeptor ACE2 (Angiotensin-konvertierendes Enzym 2) studiert, den das Virus als Eintrittspforte in die menschliche Zelle nutzt. Mithilfe des Spike-Proteins, der „Dornen“ auf der Virushülle, bindet SARS-CoV-2 an das Protein ACE2 in der Zellmembran und gelangt so in die menschliche Zelle. „Wir haben diesem Protein in einer Arbeit von 2012 eine Rolle für das Immunsystem im Darm zugewiesen“, erklärt Rosenstiel.

Sekundäre Schäden durch Immunreaktion

Das Coronavirus verursacht nicht nur unmittelbar Schäden, in dem es sich zum Beispiel in der Lunge stark vermehrt, sondern wirkt auch indirekt auf Blutgefäße und Gewebe. Das aus den Fugen geratene Immunsystem setzt auch in anderen Organen Entzündungsreaktionen in Gang, wo gar nicht so viel Virus vorhanden ist. „So scheint beispielsweise in Fällen, wo Typ-1-Diabetes nach einer SARS-CoV-2-Infektion aufgetreten ist, das Virus unmittelbar beteiligt zu sein“, berichtet Rosenstiel. Über die Erstbeschreibung von Diabetes nach einer COVID-19-Erkrankung hat ein Team um Cluster-Vorstandsmitglied Professor Matthias Laudes von der Klinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, bereits im September 2020 berichtet (siehe auch S. 50 ff.). „Aber es gibt auch andere Reaktionen, wie das massenhafte Ausschwemmen von Vorläuferzellen aus dem Knochenmark, dass wir bei schwerkranken COVID-Patientinnen und -Patienten gesehen haben (siehe auch S.30 ff.). Hier konnten wir keine Viren nachweisen. Man kann davon ausgehen, dass Botenstoffe diese sekundären Reaktionen verursachen.“

Prof. Philip Rosenstiel, Direktor des Instituts für Klinsche Molekularbiologie, CAU und UKSH

Prof. Klaus F. Rabe, Ärztlicher Direktor der LungenClinic Großhansdorf

Impulse für die zukünftige Cluster-Forschung

Nicht nur die Forschung im Exzellenzcluster PMI hat sich im Zuge der Corona-Pandemie auf die Notsituation eingestellt, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auf der ganzen Welt waren in der Corona-Forschung vereint. „Es ist schon beeindruckend, wie unglaublich schnell Wissenschaft weltweit funktionieren kann, wenn es eine solche Bedrohung gibt. Wir haben noch nie in so kurzer Zeit so viel bedeutendes Wissen zusammengetragen“, betont Rosenstiel. Und diese Forschung hat auch Einfluss auf die weitere Arbeit im Exzellenzcluster. „Viele der Techniken, die schnell zum Einsatz gekommen sind, haben einen Schub bekommen. Das gilt insbesondere für die Einzelzellsequenzierung, die es uns erlaubt, schnell und detailliert konkrete Krankheitsmechanismen zu verstehen.“ Diese Technik soll zukünftig in größerem Umfang als vorher für die Erforschung von chronisch-entzündlichen Erkrankungen angewandt werden. •

Auf einen Blick

- Der multidisziplinäre Ansatz des Exzellenzclusters bietet beste Voraussetzungen, um die Corona-Virus-Infektion von allen Seiten zu ergründen.
- Zwischen der Entzündungsforschung und den Folgen der SARS-CoV-2-Infektion gibt es inhaltlich viele Überschneidungen.

SARS-CoV-2 und COVID-19

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) ist ein neuartiges Coronavirus, das Anfang 2020 als Auslöser der Erkrankung COVID-19 (coronavirus disease 2019) identifiziert wurde. Das Virus ist unter anderem verwandt mit SARS-CoV und MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome), die zu regionalen Ausbrüchen in den Jahren 2002/2003 und 2012 bis 2015 geführt hatten.

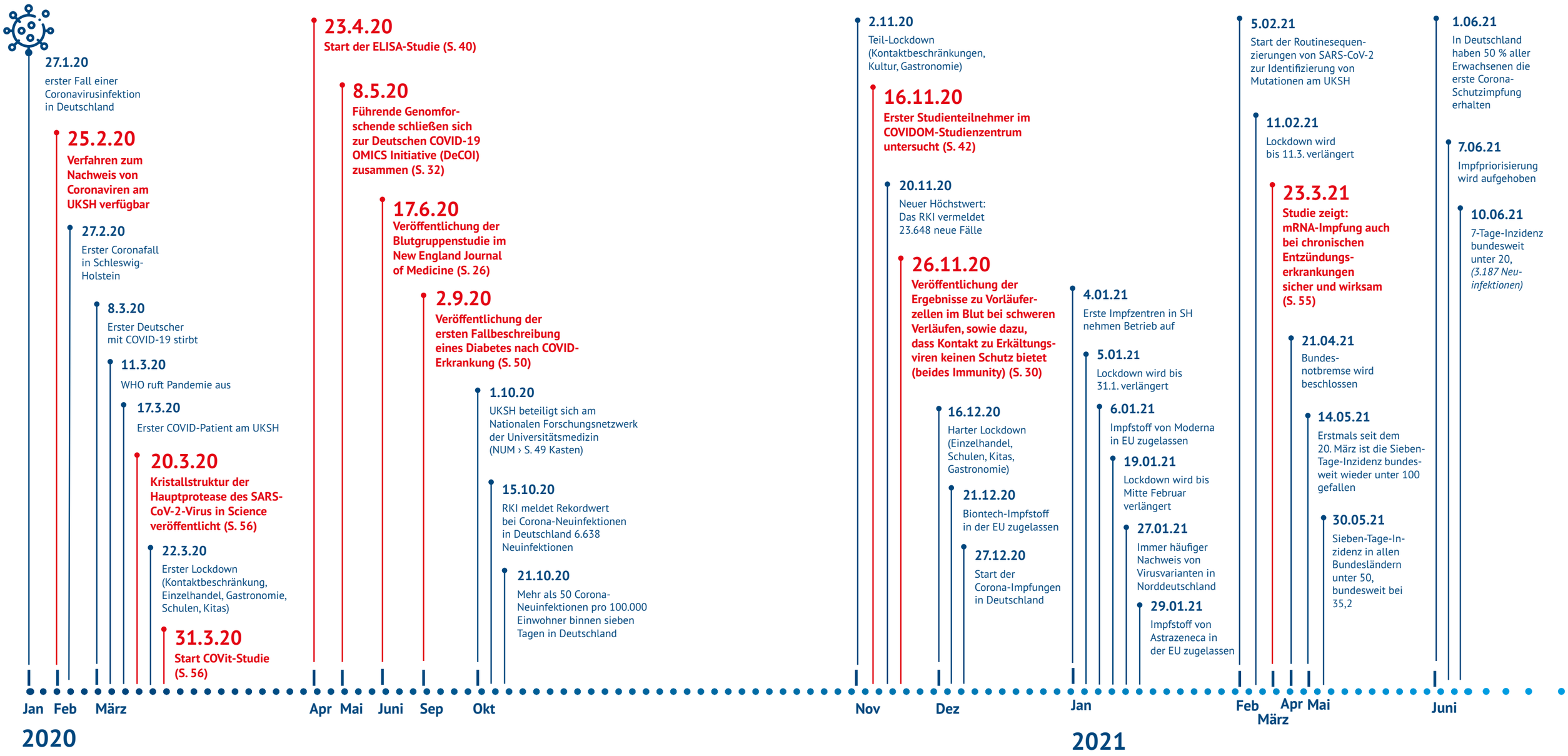
COVID-19 kann sich in vielfältiger Weise und nicht nur in der Lunge manifestieren. Bei schweren Verläufen kann sich eine Lungenentzündung entwickeln, die in ein akutes Atemnotsyndrom (acute respiratory syndrome) übergehen kann.

Welche Organe und Gewebe COVID-19 befällt, ist unter anderem von der Dichte der ACE2-Rezeptoren in den Geweben abhängig, die dem Virus den Eintritt in die Zelle ermöglichen. Neben direkten Effekten des Virus auf Zellen und Gewebe werden überschießende Immunreaktionen sowie Durchblutungsstörungen in Folge einer erhöhten Gerinnungsneigung beobachtet.

Anhaltende Beschwerden nach der Erkrankung werden auch als Long Covid oder Post-COVID-Syndrom bezeichnet. Sie können sowohl bei anfänglich schwer Erkrankten wie auch bei jungen, gesunden, anfänglich nur leicht Erkrankten auftreten und möglicherweise zu langanhaltenden chronischen Beschwerden in vielen Organsystemen führen.

Die Pandemie im zeitlichen Verlauf und Forschungsprojekte im Cluster

Die Corona-Pandemie hat seit Anfang 2020 den Alltag in Deutschland und der Welt verändert und geprägt. Gleichzeitig hat sie die Wissenschaft weltweit vor große Herausforderungen gestellt und die wissenschaftlichen Prozesse in noch nie dagewesener Weise beschleunigt. Der Zeitstrahl zeigt Eckdaten des Pandemieverlaufs und ordnet wichtige Clusterprojekte zur COVID-19-Forschung in den zeitlichen Verlauf ein.



Molekulare Charakterisierung

COVID-19 verstehen: Erforschung einer Unbekannten

Warum führt SARS-CoV-2 bei einigen Menschen zu schweren Erkrankungen, während andere nur wenig oder gar nichts spüren? Welche Auffälligkeiten gibt es in den Zellen und Geweben von schwer an COVID-19-Erkrankten? Und was passiert im Immunsystem?

In verschiedenen Projekten haben Mitglieder des Exzellenzclusters PMI dazu beigetragen, die neuartige Erkrankung auf molekularer Ebene besser zu verstehen.

Etwa zu der Zeit, als die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den COVID-19-Ausbruch offiziell zur Pandemie erklärte, beschlossen der Kieler Genetiker Professor Andre Franke und der Internist Professor Tom Karlsen vom Universitätsklinikum Oslo, sich genauer anzugucken, welche Rolle genetische Veranlagungen bei COVID-19 spielen. „Der Impuls kam von meinem norwegischen Kollegen, mit dem ich seit über zehn Jahren zusammenarbeite. Er hat persönliche Kontakte zu Kliniken in Spanien und Italien und schlug vor, sich die Genetik der Erkrankung näher anzusehen, weil das bis dahin noch niemand interessierte“, berichtet Franke, Direktor des Instituts für Klinische Molekularbiologie (IKMB) und Vorstandsmitglied des Exzellenzclusters Precision Medicine in Chronic Inflammation (PMI). Mitte März 2020, als die Erkrankungszahlen in Italien und Spanien in die Höhe schnellten, nahmen die Arbeitsgruppen aus Kiel und Oslo Kontakt zu sieben Kliniken in den Corona-Hotspots Mailand, Monza, Barcelona und Madrid auf, um sie als Kooperationspartner zu gewinnen. In den Blutproben der Patientinnen und Patienten mit COVID-19 wollten sie genetische Faktoren identifizieren, die anfällig für einen schweren Krankheitsverlauf machen. Trotz der hohen Arbeitsbelastung beteiligten sich die Kliniken an der Studie und lieferten Blutproben für die genetischen Analysen.

Risikogene für schweren COVID-Verlauf

„Wir konzentrierten uns auf die schweren Fälle, also solche, die irgendeine Form der Atmungsunterstützung brauchten – entweder die Gabe von zusätzlichem Sauerstoff oder künstliche Beatmung“, erklärt Franke. Das hatte zwei Gründe: Zum einen ist es wahrscheinlicher, dass man bei schweren Fällen eine genetische Anfälligkeit findet. Und zum anderen waren die Einschlusskriterien eindeutig. „So mussten wir das Intensivpersonal nur darum bitten, bei allen, die Sauerstoff bekamen oder an die Beatmung angeschlossen waren, ein extra Blutprobenröhrchen zu ziehen und uns zu schicken. Die technische Arbeit lief komplett bei uns in Kiel. Wir waren damals zum Glück nicht so betroffen und konnten uns – dank der Zuarbeit aus Spanien und Italien – auf dieses spannende Forschungsprojekt konzentrieren.“ Insgesamt kamen Blutproben von fast 2.000 Patientinnen und Patienten nach Kiel, deren Erbinformation mit der von Blutspendern sowie gesunden Kontrollen aus denselben Regionen verglichen wurden. In die endgültige Analyse gingen Daten von über 1.600 Erkrankten und über 2.000 Kontrollpersonen ein.

Innerhalb von nur zwei Wochen wurde im Institut für Klinische Molekularbiologie in Kiel die DNA aus den Blutproben isoliert und aus jeder einzelnen Probe 8,5 Millionen Positionen des Erbguts mit sogenannten Biochips (SNP-Arrays) vermessen. „Mithilfe dieser großen Datenmenge haben wir die ersten wirklich interessanten Regionen im Genom identifiziert, die das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 verringern beziehungsweise erhöhen“, sagt der Bioinformatiker Professor David Ellinghaus vom IKMB, der zusammen mit seiner Kollegin Dr. Frauke Degenhardt und vielen weiteren Kolleginnen und Kollegen die Daten analysierte. „Wir waren ein relativ großes Team und haben fast rund um die Uhr gearbeitet“, ergänzt die Biostatistikerin Degenhardt. „Das war zwar insgesamt eine große Belastung aber auch eine tolle Erfahrung, gemeinschaftlich an einem solchen Projekt zu arbeiten. Außerdem wollten wir etwas zurückgeben für das Vertrauen, das uns die klinischen Partnerinnen und Partner sowie Patientinnen und Patienten in Spanien und Italien entgegengebracht haben.“

Vorteil für Blutgruppe 0

Die Analyse ergab, dass Menschen mit der Blutgruppe A ein um etwa 50 Prozent höheres Risiko für eine Infektion mit SARS-CoV-2 tragen als Menschen mit anderen Blutgruppen, und dass die Blutgruppe 0 mit einem geringeren Risiko einhergeht. Die Untersuchung bestätigte damit – erstmals durch eine umfassende genetische Analyse – zwei frühere Studien, die bereits einen möglichen Zusammenhang zwischen der Blutgruppeneigenschaft und der Erkrankung beschrieben hatten. Neben der signifikanten Auffälligkeit im Genort (Lokus), der die individuelle Blutgruppe bestimmt, fanden die Forschenden einen noch stärkeren Effekt für eine genetische Variante auf dem Chromosom 3. „Das Risiko, dass man an einem schweren Verlauf erkrankt, ist bei Personen mit dieser Variante im Chromosom 3 mehr als verdoppelt. Das ist in der Genetik schon bemerkenswert. Normalerweise finden wir in solchen gemomweiten Assoziationsstudien Krankheitsgene, die das Risiko um den Faktor 1,1 bis 1,3 erhöhen“, betont Franke. „Mit dem Chromosom 3 und dem AB0-Blutgruppen-Lokus beschreiben wir echte genetische Ursachen für den schweren Verlauf von COVID-19. Unsere Ergebnisse schaffen daher eine hervorragende Grundlage für die Entwicklung von Wirkstoffen, die an den gefundenen Kandidatengenen ansetzen können.“

Basis für die weitere COVID-Forschung

Die Studie bescherte den beteiligten Arbeitsgruppen viel Lob und einen gewaltigen Medienrummel. Bereits vor Veröffentlichung im hochrangigen New England Journal of Medicine (NEJM)[i], wollten Medien weltweit, von der New York Times bis CNN, die vorab online veröffentlichte genomweite Assoziationsstudie erklärt bekommen. Die Studie wurde im Editorial des NEJM gewürdigt als „ein großer Schritt zur Entschlüsselung der molekularen Mechanismen, die die schwere COVID-19-Erkrankung verursachen. (…) Diese genomweite Assoziationsstudie wird Richtungen für die Forschung vorgeben.“[ii] Das enorme Interesse an der Arbeit führt der Kieler Genetik-Professor Andre Franke darauf zurück, dass „wir die ersten waren, die eine so große genetische Studie durchgeführt und erstmals genetische Krankheitsursachen für einen schweren COVID-19-Verlauf identifiziert haben“.

Ob die Blutgruppe nur die Anfälligkeit gegenüber der Infektion erhöht oder auch zusätzlich die Anfälligkeit für einen schwereren Verlauf, ist noch offen. „Bei unseren Daten geht es eher in die Richtung, dass es mit der generellen Anfälligkeit für eine Infektion zusammenhängt“, so Franke. Eine große kanadische Studie hat aber Hinweise dafür gefunden, dass die Blutgruppe auch mit einem schwereren Verlauf zusammenhängt.[iii] In dieser Studie wurde gezeigt, dass Personen mit Blutgruppe A oder AB deutlich häufiger künstlich beatmet wurden und länger auf der Intensivstation lagen als Personen mit Blutgruppe 0 oder B.

Auch junge Menschen können schwer erkranken

Für die Genvariante im Chromosom-3-Lokus wurde in der Kieler Studie hingegen nachgewiesen, dass diese auch den Schweregrad beeinflusst. Außerdem war auffällig, dass COVID-Erkrankte mit dieser Genvariante deutlich jünger waren. „Woran das liegt, welche biologischen Veränderungen mit dieser Variante einhergehen, muss noch aufgearbeitet werden“, sagt Degenhardt. Eine weiterführende Untersuchung innerhalb des weltweiten Genetikkonsortiums zu COVID-19, zu denen die Forschungsgruppe um Andre Franke mit den Kolleginnen und Kollegen aus Spanien und Italien

i Ellinghaus D, Degenhardt F, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. N Engl J Med (2020). doi: 10.1056/NEJMoa2020283

ii Kaser A. Genetic Risk of Severe Covid-19. N Engl J Med (2020). doi: 10.1056/NEJMe2025501

iii Hoiland RL et al. The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19. Blood Adv. (2020). doi: 10.1182/bloodadvances.2020002623

Bereits sehr früh in der Pandemie konnten Dr. Frauke Degenhardt und Prof. David Ellinghaus gemeinsam mit zahlreichen weiteren Kolleginnen und Kollegen erste Risikogene für COVID-19 identifizieren.

Daten beigetragen haben, setzt klinische Daten mit den genetischen Varianten auf Chromosom-3 in Beziehung. „Da wurden aus den Patientenakten klinische Daten und Laborwerte zusammengetragen und in Zusammenhang gebracht.“ Die Analyse ergab, dass diese Genvarianten mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen und Tod infolge COVID-19 einhergehen und dass dieser Zusammenhang bei Personen unter 60 Jahren stärker ausgeprägt ist. Die noch nicht begutachtete Arbeit ist am 12. März 2021 auf dem Preprintserver MedxRiv erschienen.[iv]

Die Ursachenforschung geht weiter

Die Veröffentlichung der ersten Daten zu genetischen Ursachen für einen schweren Verlauf von COVID-19 war der Beginn für die weitere Suche nach Risikogenen. Diese Forschung erfolgt in großen Konsortien. Die Kieler Arbeitsgruppe um Franke, Ellinghaus und Degenhardt hat sich dem größten internationalen Konsortium „The COVID-19 Host Genetics Initiative“ angeschlossen. „Wir waren die ersten, die so was veröffentlicht haben. Aber es gibt mittlerweile viele Gruppen mit solchen Daten und die schließen sich alle zusammen“, erklärt Franke. Dabei geht es vor allem darum, möglichst schnell viele Proben zu sammeln und die Daten zu teilen. „In der Genetik sind große Stichproben essentiell, um robuste Krankheitsgene zu finden. Daher haben wir unsere Daten auch in die Konsortiumsstudie gegeben, die mittlerweile 50.000 COVID-Patientinnen und Patienten und 2 Millionen Kontrollen umfasst. Nachdem wir die ersten beiden Krankheitsregionen gefunden haben, sind wir im Konsortium jetzt bei über 15“, so Franke. Und je mehr Krankheitsgene gefunden werden, desto besser lassen sich die Krankheitsmechanismen nachvollziehen und desto besser wird das Krankheitsverständnis. „Was die internationale Zusammenarbeit angeht, sind die COVID-Arbeiten Vorzeigeprojekte, die zeigen, wie es auch gehen kann“, sagt Degenhardt.

iv Nakanishi T et al. Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. medRxiv 2021.03.07.21252875. doi: 10.1101/2021.03.07.21252875

Genomweite Assoziationsstudien

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) suchen nach Risikofaktoren für Krankheiten auf der Ebene der Erbsubstanz DNA (Genom). In solchen Studien fahnden die Forscher nach typischen Veränderungen im gesamten Genom und schauen, ob diese Veränderungen bei Menschen mit bestimmten Krankheiten häufiger vorkommen. Das muss nicht bedeuten, dass die Veränderungen ursächlich mit der Krankheit zu tun haben. Sie sind aber mit der Krankheit assoziiert, stehen also auf eine bekannte oder unbekannte Weise mit ihr in Verbindung.

The COVID-19 Host Genetics Initiative

Die COVID-19 Host Genetics Initiative bringt Humangenetik-Forschende weltweit zusammen, um Daten zur Genetik von COVID-19 zu generieren, auszutauschen und zu analysieren. Die Beteiligten suchen gemeinsam beispielsweise nach genetischen Risikofaktoren für COVID-19 und für einen schweren Verlauf. Solche Entdeckungen könnten dabei helfen, neue Behandlungsansätze zu entwickeln, Personen mit ungewöhnlich hohem oder niedrigem Risiko zu identifizieren und zum globalen Wissen über die Biologie der SARS-CoV-2-Infektion und -Krankheit beizutragen.

https://www.covid19hg.org

COVID-19: Seltene Zellen im Blut weisen auf schweren Verlauf hin

Nur ein paar Türen weiter am IKMB hat sich ein weiteres Clusterteam mit dem Rätsel um die schweren Krankheitsverläufe befasst. Warum verläuft bei einer Person die Infektion mit SARS-CoV-2 symptomlos bis mild Während andere ein schweres Atemnotsyndrom bekommen? Und was genau geschieht bei einem schweren Verlauf auf zellulärer Ebene?
Um diese Fragen zu beantworten, beschäftigte sich ein internationales Forschungsteam unter Beteiligung des Exzellenzclusters PMI intensiv mit schwer an COVID-19 erkrankten Personen. Sie gingen dabei einen besonderen Weg. „Alle bisherigen Studien haben Fälle mit schwerem und leichterem Verlauf verglichen. Aber keine zwei Menschen sind gleich, und es gibt viele Gründe für unterschiedliche Verläufe. Daher haben wir die Krankheit innerhalb desselben Patienten studiert und nach Veränderungen bei Zelltypen sowie auf molekularer Ebene gesucht“, erklärt Dr. Neha Mishra, die als Postdoc am IKMB forscht. Bei einer Gruppe von 14 Erkrankten haben sie die im Blut vorkommenden Zellen in einer Zeitserie, also zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erkrankung, analysiert. Als Vergleichsgröße dienten Blutproben gesunder Personen. Im Zentrum der Forschung standen die Fragen: Welche Zelltypen spielen wann eine wichtige Rolle? Und lassen sich bestimmte molekulare Fingerabdrücke im Blut identifizieren, die schon früh auf einen schweren Verlauf hinweisen?

Die Bioinformatikerinnen Dr. Joana Pimenta Bernardes und Dr. Neha Mishra (v. l.) haben große Datenmengen analysiert, um molekulare Hinweise im Blut zu finden, die schon früh auf einen schweren COVID-19-Verlauf hindeuten.

Serienaufnahmen der Krankheit

„Es ist bekannt, dass bei jeder Immunreaktion im Körper verschiedene Immunzellen aktiv sind, und der Anteil der unterschiedlichen Zelltypen zu- oder abnimmt, und das könnte vom Krankheitsverlauf abhängen. Deshalb wollten wir schauen, welche Zelltypen für eine schwere Krankheit repräsentativ sind“, erläutert die Nachwuchswissenschaftlerin, die gemeinsam mit zwei anderen jungen Forschenden – Dr. Florian Tran, Clinician Scientist des Exzellenzclusters PMI, und Dr. Joana Pimenta Bernardes – Erstautorin der Studie ist, die im November 2020 im renommierten Fachmagazin Immunity publiziert wurde.[v] Die Arbeit entstand in Kooperation mit den Universitäten Bonn, Köln, Lübeck, Tübingen und Nijmegen sowie dem Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum und dem Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen des nationalen DFG Forschungsverbundes „Deutsche COVID-19 OMICS Initiative“ (DeCOI).

Untersucht wurden Blutproben von Patientinnen und Patienten, die an den Universitätskliniken in Kiel, Bonn, Köln und Nijmegen wegen einer COVID-19-Erkrankung stationär behandelt wurden. „Das Besondere ist, dass wir mithilfe der sogenannten Einzelzellgenomik hunderttausende Zellen durch Sequenzierung parallel analysiert haben und damit auch seltenere Zelltypen identifizieren konnten“, erklärt Bernardes, die ebenfalls Postdoc am IKMB ist. „Zusammen mit anderen Daten wie klinischen Laborwerten und Messungen von Entzündungsbotenstoffen konnten wir eine Art Fingerabdruck, eine Signatur, der veränderten Funktionsweise dieser Zellen erstellen und über die Zeit verfolgen", ergänzt Mishra.

v Bernardes JP, Mishra N, Tran F et al.: Longitudinal multi-omics analyses identify responses of megakaryocytes, erythroid cells and plasmablasts as hallmarks of severe COVID-19 trajectories. Immunity (2020). doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.017

Zwei unreife Blutzelltypen charakteristisch für schweren Verlauf

Dabei kam heraus: Nicht nur Immunzellen spielen bei schweren Verläufen einer COVID-19-Erkrankung eine Rolle. Insbesondere unreife Vorläuferzellen im Blut, die normalerweise nur im Knochenmark vorkommen und die dort erst durch Reifung zu Blutzellen werden, weisen auf einen besonders schweren Verlauf der Erkrankung hin und könnten zu vielen der klinischen Komplikationen bei COVID-19 beitragen. In der Studie fielen insbesondere Signaturen von zwei unreifen Zelltypen auf: Vorläuferzellen von Blutplättchen (Thrombozyten), sogenannten Megakaryozyten, und Vorläuferzellen von unreifen roten Blutkörperchen. „Das ist überraschend, weil diese Vorläuferzellen sich normalerweise nicht im Blut, sondern im Knochenmark befinden“, erklärt Tran, der als Clinician Scientist sowohl im Labor als auch in der Klinik arbeitet. „Wir kennen solche Ausschwemmungen von Vorläuferzellen ins Blut von schwerkranken Patientinnen und Patienten, etwa bei einer bakteriellen Sepsis (Blutvergiftung). Für COVID-19 war das bisher so nicht beschrieben worden.“
Diese Erkenntnisse könnten die Grundlage für diagnostische Testverfahren schaffen, die anhand von Blutproben bereits früh einen schweren Krankheitsverlauf erkennen können.

Die Ergebnisse der Studie passen auch zu der Beobachtung, dass Blutgerinnsel (Thrombosen), die zum Gefäßverschluss (Lungenembolie) führen können, eine häufige Komplikation bei COVID-19 sind. „Die aktivierten Megakaryozyten im Blut bringen möglicherweise Blutplättchen hervor, die leichter verklumpen und damit zu den Gerinnungsproblemen führen“, sagt Seniorautor Professor Philip Rosenstiel, Direktor des IKMB und Vorstandsmitglied im Exzellenzcluster PMI. Die Zunahme der Vorläuferzellen von roten Blutkörperchen deute auf einen Sauerstoffmangel hin und ist als Notfallreaktion bei schweren Lungenerkrankungen bekannt.

„Das ist überraschend, weil diese Vorläuferzellen sich normalerweise nicht im Blut, sondern im Knochenmark befinden …“
Dr. Florian Tran,
Clinician Scientist des Exzellenzclusters PMI

Die Forschung geht weiter

Dass die Ergebnisse kein Zufallsbefund sind, bestätigt eine auf dem Preprintserver MedxRiv veröffentlichte Studie aus Großbritannien mit ähnlichem Studiendesign[vi], berichtet Tran erfreut: „Sie sehen genau das, was wir auch beobachtet haben, die Megakaryozyten und die anderen Vorläuferzellen.“ Auch in Kiel wird die Erforschung der Zelltypen weitergehen. „Wir wollen zum Beispiel untersuchen, wie sich die Immunantworten nach einer SARS-CoV-2-Impfung von der nach der Infektion unterscheidet, und was wir daraus lernen können, zum Beispiel in Bezug auf die Dauer der Immunität“, sagt Rosenstiel.

vi Stephenson E et al. The cellular immune response to COVID-19 deciphered by single cell multi-omics across three UK centres. medRxiv 2021.01.13.21249725; doi: 10.1101/2021.01.13.21249725

An diesen Sequenziergeräten der neuesten Generation hat das Team die Zellen in Blutproben von COVID-Erkrankten mit schwerem Verlauf analysiert und auch seltene Zelltypen identifiziert.

Geplant ist außerdem die Einzelzellforschung als Technologie in einem breiteren Maßstab als bisher auch auf chronisch-entzündliche Erkrankungen anzuwenden. „Die Methode birgt großes Potenzial in der Forschung, da Krankheitsvorgänge auf die einzelne Zelle heruntergebrochen werden und so ganz neue Ansatzpunkte für zielgerichtete Therapien erkannt werden können“, erklärt Rosenstiel. „Letztlich haben uns genau diese Serienaufnahmen der Krankheit zu vorher unbeachteten Zelltypen geführt, die charakteristisch für eine schwere COVID -19-Erkrankung sind“, erklärte Rosenstiel.

Gemeinsam zum Erfolg

Die Studie wurde durch das bundesweite Konsortium DeCOI ermöglicht und entstand unter Mitwirkung von Partnern aus dem „Human Cell Atlas“, einem internationalen Konsortium zur Einzelzellanalyse. Für das junge Team waren diese Kooperationen sehr wertvoll: „Es gibt so viel zu tun und eine solche Studie ist in so kurzer Zeit nur machbar, wenn viele beteiligt sind. Außerdem lernt man viel von den anderen, sagt Mishra. Auch ihre Kollegin Bernardes schätzte die Unterstützung. „Das ganze Feedback, das wir bekamen, als wir das Projekt durchführten und die Publikation schrieben, war wirklich hilfreich.“

Deutsche COVID-19 OMICS Initiative – DeCOI

Wie verändert das Coronavirus SARS-CoV-2 seine Erbinformation und mit welcher Konsequenz für den Menschen? Welche Immunreaktionen bestimmen den Krankheitsverlauf bei COVID-19-Erkrankten? Gibt es genetische Risikofaktoren, die eine Infektion begünstigen und gibt es genetische Schutzfaktoren? Zahlreiche Genomforschende in Deutschland untersuchen diese Fragen, um einen wissenschaftlichen Beitrag zur Bewältigung der COVID-19-Pandemie zu leisten. Diese Aktivitäten werden in der Deutschen COVID-19 OMICS Initiative (DeCOI) zusammengeführt, um die Forschung zu beschleunigen. DeCOI ist ein nationales Netzwerk von Forschenden aus mehr als 45 Institutionen, die in dem Konsortium ihre Expertise und Sequenzierinfrastruktur bündeln. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom IKMB der CAU und des UKSH sind führend an DeCOI beteiligt.

Förderprogramm für Clinician Scientists

Eine zentrale Rolle im Exzellenzcluster PMI hat die Förderung von forschenden Ärztinnen und Ärzten. Deutschlandweit fehlen solche Fachleute, die auf international wettbewerbsfähigem Niveau forschen und gleichzeitig ein Standbein in der Klinik haben.

Im „Clinician-Scientist-Programm“ fördert der Cluster daher ausgewählte junge Ärztinnen und Ärzte während der Facharztweiterbildung und ermöglicht ihnen „geschützte“, also klinikfreie Zeit für die Forschung. Dadurch können sie, parallel zu ihrer klinischen Qualifikation, ein eigenständiges Forschungsprojekt verfolgen und eine Habilitation anfertigen. Die Clinician Scientists erhalten eine umfassende strukturierte Ausbildung in innovativer klinischer und grundlagenorientierter Forschung, für die sie anteilig von der Krankenversorgung freigestellt werden.

Von wegen Immungedächtnis: SARS-CoV-2 ist gänzlich neu für unser Immunsystem

Der Immunologin Professorin Petra Bacher bietet die Ausbreitung des neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 die sehr seltene Möglichkeit, die Immunreaktionen auf ein gänzlich neues Antigen, also einen Fremdkörper, zu untersuchen.

„Normalerweise hat unser Immunsystem Kontakt mit Erregern, die es schon seit Jahren kennt. Dadurch dass es einen neuen Erreger, ein neues Antigen gab, hatten wir die Möglichkeit genau zu untersuchen, wie die Immunreaktion gebildet wird und welche Rolle hier Gedächtniszellen spielen, die bereits aus anderen Immunreaktionen vorhanden sind“, erklärt die Cluster-Wissenschaftlerin. Bacher leitet die Schleswig-Holstein Exzellenz-Chair Nachwuchsgruppe Immunologie und Immungenetik, die am Institut für Immunologie und am IKMB von CAU und UKSH angesiedelt ist.

Im Mittelpunkt ihrer Forschung stehen sogenannte T-Helfer (Th)-Zellen. Sie sind die zentralen Organisatoren von Immunantworten. Über ihren Rezeptor sind sie in der Lage, bestimmte Antigene zu erkennen, also Stoffe, gegen die das Immunsystem reagiert. T-Zellen können sich zu T-Gedächtniszellen umwandeln und bilden das immunologische Gedächtnis. Bei erneutem Kontakt mit einem bereits bekannten Antigen sorgen die T-Gedächtniszellen für eine schnelle Immunreaktion, so dass die Krankheit gar nicht erst ausbrechen kann. Dieses Immungedächtnis, also die Fähigkeit sich an vorhergehende Infektionen zu erinnern und diese zu verhindern, ist genau das, was man sich auch bei einer Impfung zunutze macht.

Kein Schutz durch frühere Erkältungskrankheiten

Aber wie gehen die T-Gedächtniszellen mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 um? Viele Menschen hatten bereits vor SARS-CoV-2 Kontakt zu anderen Coronaviren, den typischen Erkältungsviren. Eine Hypothese war daher, dass diese früheren Kontakte zu einem besseren Immunschutz auch vor einer SARS-CoV-2-Infektion beitragen könnten. Dieses als „Kreuzreaktivität“ bekannte Phänomen untersuchte ein Forschungsteam um Professorin Petra Bacher und Professor Alexander Scheffold vom Institut für Immunologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und dem UKSH, Campus Kiel, mit Kolleginnen und Kollegen der Universitätskliniken Köln und Frankfurt.

Prof. Petra Bacher hat die Rolle der T-Gedächtniszellen bei der Immunantwort auf SARS-CoV-2 untersucht und so auch eine mögliche Erklärung dafür gefunden, warum ältere Menschen häufiger einen schweren COVID-Verlauf haben.

Die Ergebnisse veröffentlichten sie im November 2020 im renommierten Fachjournal Immunity.[vii] Sie konnten zeigen, dass die früheren Kontakte mit Erkältungsviren offenbar keinen Schutz vor COVID-19 bieten.

„Wir haben Blutproben von Gesunden und von Personen mit COVID-19 mit Proteinen von Sars-CoV-2 inkubiert und geguckt, wie die T-Zell-Reaktion gegen die Virusproteine aussieht. Wir konnten vorliegende Daten, wonach es eine gewisse Kreuzreaktivität gibt, bestätigen“, berichtet Bacher. Menschen, die noch keine Infektion mit SARS-CoV-2 durchgemacht haben, wiesen tatsächlich Gedächtnis-T-Zellen auf, die SARS-CoV-2 im Labor erkennen und Immunreaktionen in Gang setzen. Allerdings sind diese „prä-existierenden“ T-Gedächtniszellen offenbar nicht besonders gut in der Lage, das Virus zu bekämpfen, da sie es nur schwach binden.

Außerdem hatten jüngere Menschen, die häufiger an gewöhnlichen Erkältungen erkranken, entgegen der Erwartung keine größere Anzahl dieser prä-existierenden Gedächtniszellen. Und es reagiert auch nur ein kleiner Teil der kreuzreaktiven Gedächtniszellen gegen die Corona-Erkältungsviren. „Die prä-existierenden Gedächtniszellen haben also offenbar wenig mit früheren Kontakten zu Corona-Erkältungsviren zu tun“, sagt Professor Alexander Scheffold, Direktor des Instituts für Immunologie und Vorstandsmitglied im Exzellenzcluster PMI. „Es scheint eher so zu sein, dass im Laufe des Lebens das Repertoire an Gedächtniszellen gegen viele verschiedene Krankheitserreger wächst und damit auch die Wahrscheinlichkeit, dass darunter auch welche sind, die SARS-CoV-2 zufällig erkennen. Dieses Gedächtniszell-Repertoire, das sich mit jeder Infektion vergrößert, kann man daher auch als „immunologisches Alter“ bezeichnen“, so Scheffold weiter. Zwar nimmt das immunologische Alter mit dem biologischen Alter zu, für die Abwehr von SARS-CoV-2 ist das aber offenbar nicht vorteilhaft, so einein weiterer Befund der Studie.

vii Bacher P et al. Low avidity CD4+ T cell responses to SARS-CoV-2 in unexposed individuals and humans with severe COVID-19. Immunity (2020). doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.016

Immunologisches Alter begünstigt vermutlich schweren COVID-19-Verlauf

Tatsächlich fand das Forschungsteam in COVID-19-Erkrankten mit mildem Verlauf vor allem T-Zellen, die das Virus sehr gut erkennen. „Hier könnte eine Immunreaktion ausgehend von naiven T-Zellen zugrunde liegen. Das heißt, die Immunantwort gegen das Virus ist vermutlich nicht aus Gedächtniszellen, sondern neu entstanden“, erklärt Bacher. Besonders interessant für die Forschenden war, dass bei Patientinnen und Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf die T-Zellen SARS-CoV-2 ähnlich schlecht erkennen, wie die „prä-existierenden“ T-Gedächtniszellen. „Das könnte darauf hindeuten, dass diese Immunzellen bei den schweren COVID-Fällen von den schlecht bindenden prä-existierenden T-Gedächtniszellen abstammen“, sagt Bacher. „Dies könnte eine einfache Erklärung dafür liefern, warum ältere Menschen ein höheres Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben. Wenn jemand 80 Jahre alt ist, dann sind manchmal gar keine naiven Zellen mehr da, mit denen das Immunsystem neu auf den Erreger reagieren könnte. Wenn jetzt ein neuer Erreger kommt, muss das Immunsystem daher auf diese „inkompetenten“ prä-existierenden Gedächtniszellen zurückgreifen. Diese passen aber nicht so optimal, weil die ursprünglich gegen einen anderen Erreger gerichtet waren“, so Bacher.

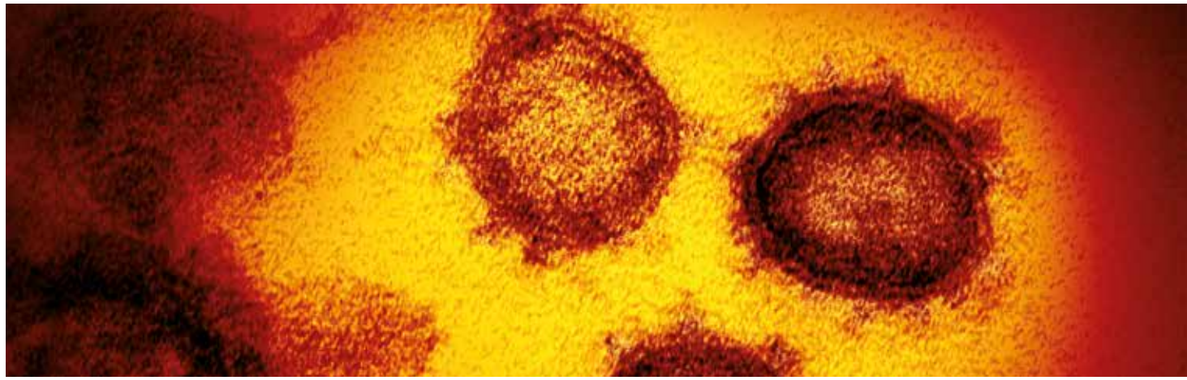
Grundsätzlich könnte das immunologische Alter auch die Wirksamkeit einer Impfung schmälern. „Das untersuchen wir jetzt auch im Labor. Wir analysieren die Immunzellen von jungen Menschen und von über 80-Jährigen und vergleichen den Status vor und nach der Impfung. Dabei gucken wir auch, ob naive T-Zellen oder Gedächtniszellen für die Immunantwort genutzt werden und wie sich dies auf die Qualität der Impfantwort auswirkt“, erklärt Bacher. •

Auf einen Blick

- Genvariante auf dem Chromosom 3 identifiziert, die das Risiko für Atemnotsyndrom infolge COVID-19 erhöht
- Mögliche Beteiligung des AB0-Blutgruppensystems bei schwerem Krankheitsverlauf bestätigt
- Umfassender Blick auf die zelluläre Dynamik und Genexpressionsprogramme bei schwerem COVID-19-Verlauf
- Unreife Vorläuferzellen im Blut, die normalerweise nur im Knochenmark vorkommen, weisen auf einen besonders schweren Verlauf der Erkrankung hin
- Besonders charakteristisch sind die Signaturen von Vorläuferzellen von Blutplättchen (Megakaryozyten), und von unreifen roten Blutkörperchen
- Früherer Kontakt mit Erkältungsviren bieten keinen Immunschutz vor SARS-CoV-2
- COVID-19-Erkrankte mit einem milden Krankheitsverlauf haben vor allem T-Zellen, die SARS-CoV-2 gut erkennen

Sequenzierprojekt

Virusmutanten unter Beobachtung



Dass es wichtig ist, die Evolution von SARS-CoV-2 im Blick zu haben, war im Exzellenzcluster PMI schon früh klar. Daher haben PMI-Mitglieder gleich zu Beginn der Corona-Pandemie damit angefangen, systematisch das Erbgut des Erregers zu sequenzieren, um problematische Varianten aufzuspüren.

Viren verändern sich ständig. Das ist normal und meistens haben diese Mutationen keine oder nur geringe Auswirkungen. Problematisch wird es, wenn durch die Mutationen Virusvarianten auftreten, die sich schneller ausbreiten, also virulenter sind, oder zu schwereren Erkrankungen führen. Um solche besorgniserregenden Varianten (Variants of Concern, VOCs) von SARS-CoV-2 frühzeitig zu entdecken und deren Verbreitung zu verfolgen, haben Mitglieder des Exzellenzclusters PMI das COVID-19-Schleswig Holstein Forschungs-Netzwerk (COVID-19-SH NET) gestartet. In diesem Projekt erfassen sie Eigenschaften, Verbreitung und Bedeutung mutierter Virusvarianten. In experimentellen Modellsystemen soll außerdem die Biologie der Krankheitsentstehung und Virulenz der SARS-CoV-2-Subtypen erforscht werden.

„Wir haben direkt mit Beginn der Pandemie Verfahren für die Virusgenom-Sequenzierung aufgebaut. Über eine Bioinformatik-Pipeline erstellten wir automatisierte Berichte über die gefundenen Varianten und melden natürlich sofort, wenn wir eine Variant of Concern finden“, erklärt Professor Stefan Niemann vom Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum (FZB), der das Projekt zusammen mit den Arbeitsgruppen um Professor Andre Franke von der Universität Kiel und Professor Jan Rupp von der Universität Lübeck auf die Beine gestellt hat. Bereits im April 2020 publizierte Dr. Michael Forster aus Frankes Arbeitsgruppe in internationaler Kooperation eine Arbeit, die Einblicke in die Evolution von SARS-CoV-2 und evolutionäre Hinweise auf wichtige Mutationen und Subtypen (Virusstämme) erlaubt.[viii]

Molekulare Überwachung der Virusausbreitung

Eine genaue Analyse der Ausbreitung der verschiedenen Virusvarianten ist wichtig, um Fragestellungen wie zum Beispiel die Wirksamkeit von Impfstoffen gegenüber verschiedenen Virusvarianten oder grundsätzliche Fragen zur Entstehung der COVID-19-Erkrankung zu analysieren. „Bei den Proben, die wir aus dem UKSH und aus der Drive-Thru Corona-Ambulanz am Forschungszentrum Borstel erhalten, schauen wir uns die Variantendynamik über die Zeit an, erfassen die Veränderungen für Schleswig-Holstein und pflegen die Daten in das RKI-Surveillance-System ein“, berichtet Kooperationspartner Andre Franke vom Institut für Klinische Molekularbiologie der Universität Kiel. Beim Vergleich von Proben aus 2020 und 2021 kam heraus, dass in der „ersten Welle“ im Jahr 2020 andere Virusvarianten im Vergleich zur „zweiten Welle“ im Jahr 2021 vorkommen. Ein Überblick über die Verbreitung der unterschiedlichen SARS-CoV-2 Varianten in Schleswig-Holstein gibt der wöchentlich aktualisierte Covid-Monitor des FZB ***https://covid-monitor.de***. Die Daten zeigen, dass sich seit Anfang 2021 die zuerst in Großbritannien beschriebene Virusmutante B.1.1.7 analog zum bundesweiten Trend auch in Schleswig-Holstein immer weiter ausgebreitet hatte und seit März 2021 die vorherrschende Variante war.

viii Forster P et al. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. Proceedings of the National Academy of Sciences (2020). doi: 10.1073/pnas.2004999117

Im Wettlauf mit den Mutationen

Aber nicht nur diese ansteckendere Variante ist problematisch. Gefürchtet sind auch solche, die bei Geimpften oder Genesenen gehäuft auftreten. „Die südafrikanische Variante fiel zum Beispiel dadurch auf, dass sie auch zu vielen Fälle bei Menschen führt, die schon einmal eine COVID-Erkrankung hatten. Das spricht für eine Immun-Escape-Variante“, erläutert Niemann. Das heißt, die Mutation des Erregers bewirkt, dass dieser vom Immunsystem nicht erkannt wird. „Da sich das Virus konstant verändert, müssen wir unsere Waffen, sprich die Impfung oder Therapie, der Virusentwicklung anpassen“, betont Cluster-Vorstandsmitglied Niemann. Ein wichtiger Faktor dabei ist Schnelligkeit. „Je mehr Menschen mit dem Virus infiziert sind, umso wahrscheinlicher ist es, dass eine neue Variante ausbricht. Es geht also darum, die Pandemie schnell unter Kontrolle zu bekommen und möglichst viele Menschen zu impfen.“

Eigentlich ist Niemann Experte für die molekularbiologische Charakterisierung von Mykobakterien, speziell solcher, die Tuberkulose verursachen. „Wir befassen uns mit Lungenerregern, und insbesondere mit therapieresistenten Erregern. Dabei nutzen wir die Genomanalytik zur Ausbruchsverfolgung, Variantendetektion, Evolution und Resistenzentwicklung. Diese Technologien konnten wir nun auch für die Corona-Forschung nutzen. Die Tests, die wir für SARS-CoV-2 einsetzen, laufen auf den gleichen Maschinen wie die Tests für die Analyse von Mykobakterien.“

Zusammen mit seinem Kollegen Dr. Florian Maurer vom Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien am FZB unterstützt Niemann als technischer und wissenschaftlicher Berater für die Weltgesundheitsorganisation (WHO) auch andere Länder bei der SARS-CoV-2-Diagnostik und Erreger-Sequenzierung. „Aktuell unterstützen wir verschiedene Länder dabei, Techniken zur molekularen Überwachung von Virusvarianten aufzubauen“, berichtet Niemann. •

Auf einen Blick

- Im Projekt COVID-19-SH NET werden Virusgenome sequenziert, in einer molekular epidemiologischen Datenbank erfasst und die jeweilige Verbreitung überwacht
- Von Patientinnen und Patienten mit einer zweiten COVID-19-Infektion werden die Virusgenome sequenziert, um die Reinfektion zu untersuchen

https://covid-monitor.de/report/de

Überblick über die SARS-CoV-2 Varianten in Schleswig-Holstein

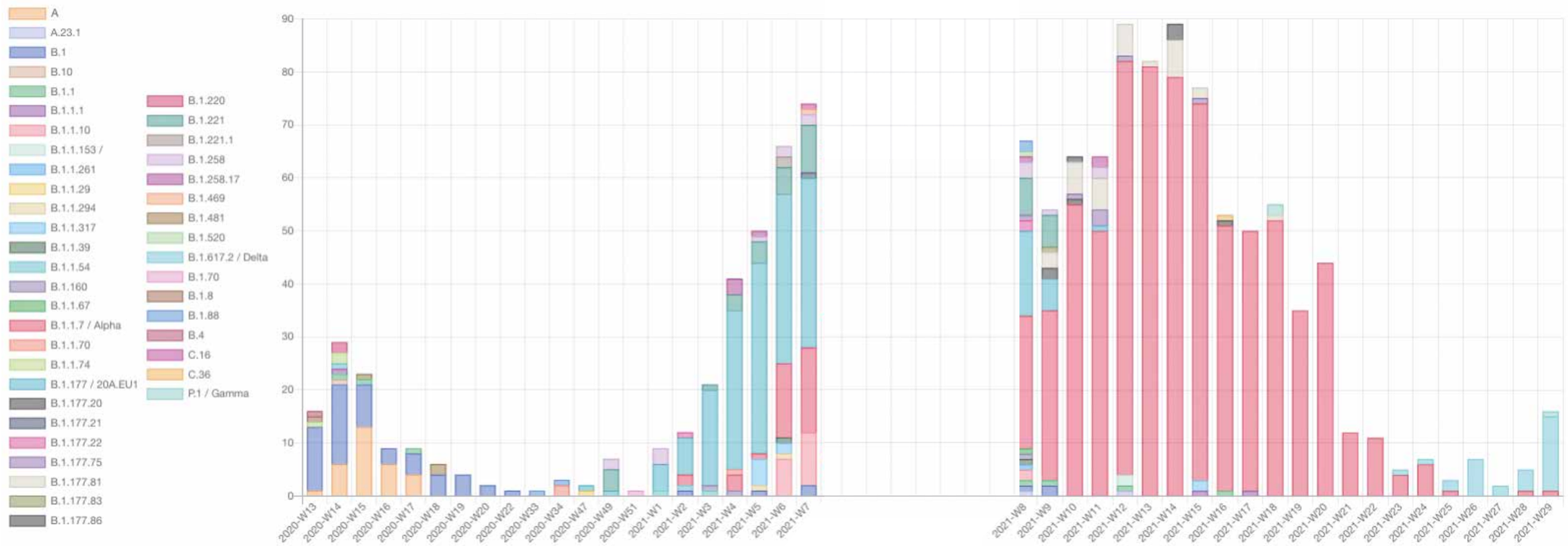
In der folgenden Grafik sind die Ergebnisse der SARS-CoV-2 Genomsequenzierung dargestellt, die im Rahmen des COVID-19-SH NET Projekts am Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum durchgeführt werden.

Die Proben stammen aus der Drive-Thru Corona-Ambulanz am Forschungszentrum Borstel und dem UKSH. Die Daten werden wöchentlich auf **https://covid-monitor.de/report/de** veröffentlicht.

Datenstände auch früherer Kalenderwochen können sich bei Einschluss weiterer Sequenzen ändern.

Stand: 12.08.2021 - 1243 SARS-CoV-2 Genome sequenziert

https://covid-monitor.de/report/de



Virusausbreitung

Lübecker Längsschnittstudie ELISA

Zu Beginn der Corona-Pandemie gab es eine große Unsicherheit bezüglich der tatsächlichen Ausbreitung von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung. Unklar war auch, wie sich die verschiedenen Maßnahmen zur Eindämmung auf die Virusausbreitung auswirken. Die Studie ELISA evaluierte die Dynamik des Infektionsgeschehens für die Modellregion Lübeck.

Wie hoch sind die aktuellen und durchlebten Infektionsraten in einer bevölkerungsbezogenen Population und bei Risikogruppen in Lübeck? Wie hoch ist die Dunkelziffer an nicht entdeckten Infektionen? Und wie lange hält der Immunschutz nach durchgemachter Infektion? Diese und weitere Fragen sollte die Lübecker Längsschnittuntersuchung zu Infektionen mit SARS–CoV-2 (COVID-19) – ELISA beantworten. Dafür wurden 3.000 Personen mit Wohnsitz in Lübeck und in direkt benachbarten Gemeinden für die Studienteilnahme rekrutiert. Die Hälfte der Teilnehmenden war hinsichtlich Alter und Geschlecht repräsentativ für die Lübecker Bevölkerung, die andere Hälfte waren Personen aus Risikogruppen wie Feuerwehr, Polizei, Personal im Gesundheitswesen oder Lehrkräfte mit häufigem Kontakt zu anderen.

Initiatorin der Studie ist Professorin Christine Klein, Direktorin des Instituts für Neurogenetik an der Universität zu Lübeck und Vorstandsmitglied im Exzellenzcluster PMI. Zusammen mit dem Lübecker Infektiologen Professor Jan Rupp, ebenfalls Clustermitglied, und Professor Alexander Katalinic vom Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin leitet sie die Gemeinschaftsstudie der Universität zu Lübeck und dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) förderte das Projekt im Nationalen Forschungsnetzwerk der Universitätsmedizin zu COVID-19 (NUM).

Dynamik der Virusausbreitung im Blick

„Lübeck war Niedrig-Prävalenz-Region. Wir wollten wissen, wie entwickelt sich die Prävalenz, wenn viele Gäste auch aus anderen Bundesländern Urlaub hier machen und der Pendelverkehr nach dem Ende des ersten Lockdowns im Frühjahr 2020 wieder größer wird“, erklärt Studienleiterin Klein. Nach Ablauf der Studienphase im Frühjahr 2021 stellt sie fest: „Insgesamt sind wir nach wie vor relativ wenig betroffen, auch wenn wir zwischenzeitlich einmal 7-Tage-Inzidenzen von 225 hatten. Trotz im Sommer 2020 im Vergleich zu 2019 in Lübeck weiter leicht angestiegener Tourismuszahlen, Reisetätigkeit der Lübecker selbst, Öffnung von Restaurants und Fitnessstudios und Sportmöglichkeiten gab es keinen Anstieg der Infektionszahlen von Juni bis September.“

ELISA mobilisiert 3.000 Frauen und Männer aus Lübeck

Die 3.000 ELISA-Teilnehmerinnen und -Teilnehmer wurden zwischen Mai 2020 und Februar 2021 an sieben Terminen auf eine akute oder abgelaufene Infektion untersucht. Über eine Studien-App wurden die Teilnehmerinnen und Teilnehmer alle drei Tage

Studienleiterin Prof. Christine Klein (unten) erklärt den Ansatz von ELISA der Öffentlichkeit.

gebeten einen Fragebogen auszufüllen, der Angaben zu Symptomen, Kontakten zu Personen mit COVID-19, Verhalten, Kindern, Schule und Kita, Arbeit, Freizeit und Mobilität enthält. Diese Daten dienen einerseits dazu, Anzeichen für eine COVID-19-Erkrankung im frühen Stadium zu identifizieren und andererseits mögliche Übertragungsrisiken zu erfassen. Insgesamt 100.000 Fragebögen wurden über die App eingesammelt. „Wir haben ein sehr gutes Monitoring, ob die Leute Maske getragen haben, ob die Kinder in der Schule waren, ob sie irgendwohin gereist sind oder ob sie in einem Restaurant waren. Und wir hatten insgesamt eine sehr gute Compliance. Selbst bei dem letzten Messpunkt waren noch 78 Prozent der Originalkohorte dabei. Das ist ungewöhnlich hoch. Und das ist auch gut für die Datenqualität“, berichtet Klein erfreut.

Das Testen der Teilnehmenden war allerdings ein enormer Kraftakt und eine logistische Herausforderung, wie Klein zugibt. „Wir haben diese 3.000 Leute immer innerhalb von drei Wochen durchgeschleust und an sechs Tagen pro Woche von 8 bis 18 Uhr Nasen-Rachen-Abstriche für den PCR-Test gemacht sowie Blut für die Antikörperanalyse entnommen. Beteiligt waren 25 Hilfskräfte, die in zwei Schichten gearbeitet haben.“ Die PCR-Diagnostik erfolgte im UKSH, im Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum (FZB) und bei einer privaten Firma. Alle positiven PCR-Proben wurden sequenziert, um Virusmutanten zu entdecken.

Kaum „Durchseuchung“ in Lübeck

Die erste Auswertung der Ergebnisse zeigt: nur 3,5 Prozent der Lübecker Bevölkerung war entweder aktuell mit SARS-CoV-2 infiziert oder hat Antikörper gegen das Virus aufgrund einer durchgemachten Infektion. Die Messungen der Antikörperkonzentration im Blut der ehemals Infizierten lassen vermuten, dass auch nach dem überblickten Zeitraum von sieben bis acht Monaten ein Schutz vor erneuter Infektion vorliegt, wobei die Antikörpertiter, also die Menge an Antikörpern, der Geimpften deutlich über denen der Infizierten lagen. Die Dunkelziffer an Infizierten war zu Studienbeginn circa 7fach höher als die entdeckten Infektionen, sie sank im Studienzeitraum auf den Faktor 0,4. Das höchste Risiko, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren bestand bei Kontakt mit Personen, die an COVID-19 erkrankt sind, und war auch in bestimmten Gruppen, wie zum Beispiel bei medizinischem Pflegepersonal, bei der Polizei und bei Feuerwehrleuten erhöht.

Die Auswertung der Studie war zum Redaktionsschluss Mitte April 2021 noch nicht abgeschlossen. Aber ein Fazit lässt sich schon jetzt ziehen, so Klein: „Mit Hilfe von bevölkerungsbezogenen Stichproben in der Größenordnung von circa einem Prozent der Bevölkerung ist es möglich, die Pandemie abzubilden und zu überwachen.“ •

Auf einen Blick

- Die Längsschnittstudie ELISA erfasst die tatsächliche Durchseuchung mit SARS-CoV-2 in der Lübecker Bevölkerung
- Die Dunkelziffer an Infizierten in Lübeck war am Anfang der Pandemie 7-mal höher als die mittels PCR-Test entdeckten Infektionen
- Mit einer Durchseuchung von etwa 3,5 Prozent ist Lübeck von einem Schutz durch Herdenimmunität weit entfernt

Folgeerkrankungen

Der lange Schatten von COVID-19

Das klinische Bild von COVID-19 ist äußerst vielgestaltig. Während bei einigen die Infektion mit SARS-CoV-2 keine oder kaum Symptome verursacht, erkranken andere sehr schwer. Und wenn die akute Infektion überwunden ist, können Beschwerden zurückbleiben oder neue nach einiger Zeit auftreten.

Der Exzellenzcluster PMI hat diese Problematik früh erkannt und die COVIDOM-Studie initiiert, um die mittel- und langfristigen Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion systematisch zu erfassen. Hierzu zählt auch ein durch die SARS-CoV-2-Infektion ausgelöster Typ-1-Diabetes, der von Clustermitgliedern erstmals beschrieben wurde. Wo genau das Virus Schäden in Zellen und Geweben hinterlässt, wird in Kiel bereits von der ersten Welle an durch Obduktion der Corona-Toten ergründet.

www.covidom.de

Im März 2020 gingen die Fotos von Leichentransporten in Militärlastern aus dem norditalienischen Bergamo um die Welt und schreckten viele auf. Dieses Virus ist tödlich, die Botschaft war angekommen. Eine weitere Erkenntnis setzte sich allerdings nur langsam durch, vielleicht auch, weil es dafür nicht so eindrückliche Bilder gab: Auch wenn die Krankheit überwunden und vielleicht gar nicht so schlimm verlaufen ist, brauchen manche COVID-19-Erkrankte sehr lange, um beschwerdefrei zu werden. Einige entwickeln Symptome, die sie während der akuten Infektion gar nicht hatten. Die Befürchtung, dass die Infektion mit SARS-CoV-2 den Körper langfristig schädigen könnte, hatte Professor Stefan Schreiber schon im April 2020. „Bereits sehr früh haben sich Menschen gemeldet, die sagten, das geht bei mir nicht so richtig weg“, sagt der Direktor der Klinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, und Sprecher des Exzellenzclusters „Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI). Er ist überzeugt davon, dass die Coronavirus-Infektion Spätfolgen im Körper hervorrufen wird. Welche das sein können und wie häufig sie sind, soll die von ihm initiierte Langzeitstudie COVIDOM in einer Bevölkerungsstichprobe erfassen. COVIDOM ist eine von drei Kohorten innerhalb des bundesweiten NAtionalen Pandemie KOhorten Netzwerkes (NAPKON), das vom Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) gefördert wird. In den Studienzentren (Kiel, Würzburg und Berlin) werden Erwachsene mit positivem PCR-Nachweis für SARS-CoV-2 über die jeweils zuständigen Gesundheitsämter auf die Möglichkeit zur Studienteilnahme aufmerksam gemacht und nach einem einheitlichen Studienprotokoll ausführlich befragt und untersucht. Damit folgt die Studie einem möglichst bevölkerungsrepräsentativen Ansatz.

COVIDOM – flächendeckende Nachuntersuchung von Infizierten in Schleswig-Holstein

Die COVIDOM-Studie soll Antwort auf die Fragen geben, ob es mehrere Monate nach der akuten Infektion mit SARS-CoV-2 noch Auffälligkeiten an Herz, Lunge und Nervensystem gibt, ob Geruchs- und Geschmackssinn beeinträchtigt sind, ob ein Erschöpfungssyndrom (Fatigue) vorliegt oder die Arbeitsfähigkeit eingeschränkt ist. Teilnehmen an dem Kieler Studienteil können alle Bürgerinnen und Bürger aus Schleswig-Holstein, die eine SARS-CoV-2-Infektion hatten, unabhängig von der Schwere des Krankheitsverlaufs. Entscheidend ist einzig der Virusnachweis mittels PCR-Test.

Teilnehmerinnen und Teilnehmer werden zunächst telefonisch zu Symptomen, Schwere und Dauer der Erkrankung befragt. Sechs bis zwölf Monate nach der akuten Erkrankung werden sie ins Studienzentrum am UKSH in Kiel zu einer umfangreichen Gesundheitsprüfung eingeladen. Dort werden sie von geschultem Studienpersonal nach einem einheitlichen Protokoll mit standardisierten Tests und modernster Bildgebung an den wichtigsten Organsystemen untersucht: Herz, Lunge, HNO, Nervensystem und Leber. Darüber hinaus werden auch psychosoziale Komponenten erfasst. Sämtliche Befunde werden den Patientinnen und Patienten von den Studienärztinnen und -ärzten erläutert. Sie bekommen außerdem einen Arztbrief zur Weitergabe an den Hausarzt oder die Hausärztin.

Die Corona-Infektion kann Spätschäden in der Lunge verursachen, das ist bereits bekannt. In der Akutphase greift das Virus zudem vor allem Immunsystem, Nervensystem, Herz und Leber an. „Wir untersuchen ein breites Spektrum –Immunsystem, Lunge, Nerven und Gehirn, Herz, Darm und Leber – alle lebenswichtigen Organe. Überall dort, wo das Virus eindringt, kann es auch einen Schaden anrichten, der eventuell erst später sichtbar wird,“ erklärt Studienleiter Schreiber. Ob Spätschäden mit der Schwere der Akuterkrankung zusammenhängen, ist noch offen.

Gesundheitsprüfung von Kopf bis Fuß

„Der Aufenthalt im Studienzentrum dauert mit Befragung circa fünf Stunden. Wir führen die Untersuchungen sehr genau und umfänglich durch“, betont Cluster-Vorstandsmitglied Professor Wolfgang Lieb, der das Institut für Epidemiologie am UKSH, Campus Kiel, leitet. Eine Kardiologin macht zum Beispiel einen sehr umfangreichen Herzultraschall, um die Strukturen und Funktionen des Herzens anzuschauen. Ein Pneumologe prüft mit verschiedenen Tests die Lungenfunktion und ob die Atmung eingeschränkt ist. Zu den großen Sorgen zählt, dass COVID-19 langfristig zu Demenz-Symptomen führen oder die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson fördern könnte. Daher beinhaltet das Studienprotokoll auch eine umfängliche neurologische Untersuchung. Getestet werden außerdem Geschmacks- und Geruchssinn mit etablierten Messinstrumenten. Über Fragebögen werden Angst, Depressivität,

Eine Patientin im COVIDOM-Studienzentrum bei der Lungenfunktionsmessung.

Bei COVIDOM werden viele Körperfunktionen nach einer SARS-CoV-2-Infektion ausführlich getestet, wie beispielsweise die Greifkraft, das Herz (mittels Ultraschall) und der Geruchssinn.

Fatigue sowie die subjektive Einschätzung von Riechen und Schmecken erfasst. Zur weiteren Analyse des Stoffwechsels werden Blut-, Speichel- und Urinproben gesammelt.

Das Ergebnis der ausführlichen Gesundheitsüberprüfung wird nicht nur für die Forschung erhoben. „Eine Besonderheit ist, dass jede Patientin und jeder Patient sowie deren Hausärztinnen und Hausärzte die Daten aus den Untersuchungen in hoher medizinischer Qualität zur weiteren Verwendung erhalten“, sagt Lieb. Sollten sich bei diesen Untersuchungen auffällige Befunde ergeben, schließt sich gegebenenfalls eine weitere Abklärung in den regulären Strukturen der Krankenversorgung an.

Wichtige Ursachensuche bei Erschöpfung und Atemnot

Insbesondere die Lunge hat Professor Thomas Bahmer, ebenfalls von der Klinik für Innere Medizin I, im Blick. Bei dem Lungenfacharzt laufen die Fäden der verschiedenen Untersuchungsmodule der Studie zusammen. Er kennt etliche Fälle, bei denen Betroffene noch lange nach der Infektion an Husten oder unter einer Kombination von Erschöpfungssymptomatik und Luftnot leiden. „Wenn jemand sagt, er ist vor der Infektion einen Halbmarathon gelaufen, und jetzt pustet er, wenn er beim Einkaufen drei Taschen schleppen muss. Dann muss man sich auf die Suche nach den Ursachen machen“, erklärt Cluster-Mitglied Bahmer. In solchen Fällen stelle sich die Frage, ob es sich um ein Fatigue-Syndrom ohne eine klar definierte körperliche Ursache handelt; oder ob die Luftnot auf Schäden am Lungengewebe zurückgeht beziehungsweise mit der Blutversorgung in der Lunge zu tun hat. Ein Problem ist, so Bahmer: „Man findet häufig nichts, was der gefühlten Einschränkung entspricht. Nichtsdestotrotz muss man sich in jedem Fall auf die Suche machen. Hin und wieder findet man eben doch Patientinnen oder Patienten, die eine Lungenvernarbung oder eine relevante Lungenembolie haben. Und das lässt sich behandeln.“

Mindestens jeder Zweite hat Monate nach der Infektion weiterhin Beschwerden

Das Spektrum an möglichen COVID-19-Folgen ist breit (siehe Kasten). Inzwischen liegen viele Beobachtungsstudien vor, die bestätigen, dass nicht alle genesenen COVID-19-Erkrankten wirklich gesund sind oder sich gesund fühlen. Eine im Lancet veröffentlichte Studie aus China analysierte die Gesundheitsdaten von mehr als 1.700 COVID-19-Überlebenden, die im Krankenhaus behandelt wurden.[ix] Sechs Monate nach der Infektion berichten 63 Prozent von Müdigkeit (Fatigue) oder Schwäche, 26 Prozent von Schlafstörungen und 23 Prozent von Ängsten oder Depressionen.

ix Huang C et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet (2021). doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8

Eine US-amerikanische Beobachtungsstudie konzentrierte sich auf neurologische oder psychiatrische Folgen der Infektion und fand heraus, dass circa 30 Prozent der ehemals COVID-19-Erkrankten innerhalb von sechs Monaten nach der Infektion entsprechende Auffälligkeiten aufwiesen. In die Studie flossen Daten von 236.000 Personen ein. Am häufigsten waren Angststörungen (17 Prozent) und Depressionen (14 Prozent). Seltener traten neurologische Erkrankungen wie Schlaganfall oder Demenz auf. Von neurologischen Komplikationen besonders betroffen waren Personen, die auf einer Intensivstation behandelt werden mussten: 7 Prozent von ihnen erlitten einen Schlaganfall, 2 Prozent erkrankten innerhalb von sechs Monaten nach Infektion an Demenz.[x]

x Taquet M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry (2021). doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5

Long-COVID-Symptome

Long-COVID beschreibt eine Reihe von Symptomen, die Wochen oder Monate nach der Infektion mit SARS-CoV-2 noch anhalten oder erst Wochen nach der Infektion auftreten können. Diese Folgebeschwerden können vermutlich auch nach relativ leichtem Krankheitsverlauf auftreten. Betroffene berichten über Kombinationen der folgenden Symptome:

- Müdigkeit oder Erschöpfung (Fatigue)
- Schwierigkeiten beim Denken oder Konzentrieren („Gehirnnebel“)
- Kopfschmerzen
- Verlust von Geruch oder Geschmack
- Schwindelgefühl beim Stehen
- Schnell schlagendes oder pochendes Herz
- Schmerzen in der Brust
- Atembeschwerden oder Kurzatmigkeit
- Husten
- Gelenk- oder Muskelschmerzen
- Depression oder Angstzustände
- Fieber
- Symptome, die sich nach körperlichen oder geistigen Aktivitäten verschlimmern

„Die Frage ist: Werden Krankheiten wie Herzinsuffizienz, Parkinson oder Lungenstörungen, die typischerweise im Alter auftreten, durch eine SARS-CoV-2-Infektion früher entstehen?"

Prof. Stefan Schreiber

Prof. Stefan Schreiber (oben) und Prof. Thomas Bahmer wollen in COVIDOM systematisch herausfinden, welche Langzeitfolgen eine SARS-CoV-2 Infektion haben kann.

Verzögerte Genesung und Spätschäden

Laut COVIDOM-Studienleiter Schreiber sind drei verschiedene Kategorien möglicher Langzeitfolgen infolge einer Virus-Infektion zu unterscheiden:

1. Die Folgen unmittelbar nach Infektionsende. Hierzu zählen vor allem die Nachwirkungen einer intensivmedizinischen Notfallbehandlung. So kann die künstliche Beatmung auch zu Langzeitfolgen wie Gewichtsverlust oder Muskelschwund führen.
2. Verzögerte Genesung. COVID-19 ist zwar überstanden, aber die Betroffenen sind nicht so richtig gesund. Beschwerden wie Schwäche, Müdigkeit oder ein verlorener Geruchs- und Geschmackssinn halten über längere Zeit an. Dahinter stecken laut Schreiber Funktionsausfälle, die unmittelbar mit dem Krankheitsgeschehen zusammenhängen.
3. Langzeit- und Strukturschäden nach der Erkrankung. Sie treten nicht direkt nach der Krankheit in Erscheinung, sondern eventuell erst Monate oder Jahre später.

Virusinfektion – Trigger für die Alterung?

Diese letzte Kategorie steht im Zentrum der COVIDOM-Studie. „Darüber wissen wir noch sehr wenig. Das ist der Grund, weshalb wir das machen. Wir betrachten die Virusinfektion als eine Erschütterung, einen Frontalangriff auf den Körper, der die normalen Alterungsprozesse betrifft. Die Frage ist, werden Krankheiten wie Herzinsuffizienz, Parkinson oder Lungenstörungen, die typischerweise im Alter auftreten, dadurch früher entstehen", sagt Schreiber. Er vergleicht die Virusinfektion mit einem Auto, dass durch einen Unfall instabil werden kann und dadurch Funktionsausfälle zeigen könnte. Diese Effekte könnten alle Körpersysteme betreffen, und es stellt sich die Frage: „Was machen die anderen Virusinfektionen, die uns gelegentlich heimsuchen? Sind das ganz generell Triggerfaktoren für unsere Alterung? Dadurch, dass wir mit SARS-CoV-2 einen neuen Erreger haben und alle mehr oder weniger gleichzeitig betroffen sind, ermöglicht es uns, diese Effekte zu untersuchen. Wenn man solche Effekte beobachten kann, dann würde man es jetzt sehen."

Forschungsnetzwerk NAPKON

Die COVIDOM-Studie wird im Rahmen des Nationalen Forschungsnetzwerks Universitätsmedizin (NUM), durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Sie ist Teil des Nationalen Pandemie Kohorten-Netzes (NAPKON). Innerhalb dieses Netzwerks werden gemeinsam klinische Daten, Bioproben, sowie Bildgebungsdaten gesammelt und für wissenschaftliche Auswertungen zugänglich gemacht. Aktuell liegt der Fokus auf der SARS-CoV-2-Erforschung. Die COVIDOM-Studie ist als populationsbasierte (bevölkerungsbezogene) Kohorte ein Projekt innerhalb von NAPKON (NAPKON-POP), das auf die Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion / COVID-19-Erkrankung fokussiert.

Nationales Netzwerk Universitätsmedizin

Die COVIDOM-Studie und das Forschungsprojekt Defeat Pandemics wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) gefördert. Das Netzwerk hat zum Ziel, Maßnahmenpläne, Diagnostik- und Behandlungsstrategien möglichst aller deutschen Universitätskliniken zusammenzuführen und auszuwerten. Durch diese Bündelung der Kompetenzen und Ressourcen sollen Strukturen und Prozesse in den Kliniken geschaffen werden, die eine möglichst optimale Versorgung der COVID-19-Erkrankten sicherstellen. Dies dient auch dem Ziel, künftigen Krisensituationen schneller, schlagkräftiger und besser vorbereitet begegnen zu können.

www.netzwerk-universitaetsmedizin.de

GEFÖRDERT VOM
Bundesministerium für Bildung und Forschung

netzwerk universitäts medizin

Dr. Tim Hollstein (v.l.) und Prof. Matthias Laudes waren die ersten, die wissenschaftlich das Neuauftreten von Diabetes bei einem Patienten nach einer SARS-CoV-2-Infektion beschrieben haben.

Diabetes nach Coronainfektion

Welche gravierenden Folgen die Infektion mit SARS-CoV-2 im Einzelfall haben kann, haben Professor Matthias Laudes, Schleswig-Holstein Exzellenz-Chair für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und sein Forschungsteam an der Klinik für Innere Medizin I des UKSH, Campus Kiel, entdeckt.

Das Team veröffentlichte gemeinsam mit Forschenden aus München und Dresden im Fachjournal Nature Metabolism die Erstbeschreibung eines Insulinmangel-Diabetes nach einer COVID-19-Erkrankung.[xi] Ein 19-jähriger schlanker und sportlich aktiver Mann kam im Frühjahr 2020 erstmals mit einem Typ-1-Diabetes in die Klinik, der durch Insulinmangel verursacht wird. „Auffällig war, dass dieser Patient mehr Insulin brauchte, als in solchen Fällen üblich, und dass er länger auf der Intensivstation behandelt werden musste, bis die Krise überwunden war“, berichtet Laudes, der auch Vorstandsmitglied im Exzellenzcluster PMI ist.

Bevor der Patient in die Klinik kam, hatte er innerhalb weniger Wochen 12 Kilogramm an Gewicht verloren. Außerdem klagte er über starkes Durstgefühl und häufiges Wasserlassen. Diese typischen Diabetes-Symptome weisen darauf hin, dass der Körper seine insulinproduzierenden Betazellen in der Bauchspeicheldrüse verliert. Gewöhnlich wird ein solcher Insulinmangel-Diabetes durch eine Autoimmunreaktion ausgelöst. Das Immunsystem greift dabei fälschlicherweise die Betazellen an und verursacht so den Insulinmangel. Anhand typischer Antikörper im Blut lässt sich die Autoimmunreaktion nachweisen. Das gelang in diesem Fall nicht. Es war keine Autoimmunreaktion nachweisbar. „Noch auf der Intensivstation erzählte uns der Patient, dass seine Eltern im März 2020 in Österreich Urlaub gemacht hatten und an COVID-19 erkrankt waren“, schildert Dr. Tim Hollstein, der den jungen Mann damals betreut hatte. Zwar habe der Patient selbst keine COVID-typischen Symptome entwickelt, mit einem Antikörpertest sei aber die Infektion mit SARS-CoV-2 nachgewiesen worden.

xi Hollstein T et al. Autoantibody-negative Insulin-dependent Diabetes Mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. Nat Metab (2020). doi: 10.1038/s42255-020-00281-8

Coronaviren können insulinproduzierende Zellen zerstören

Das machte den Arzt und Nachwuchswissenschaftler aus Laudes Team hellhörig. „Wir wussten aus früheren Studien, dass SARS-CoV-1 – der Vorgänger des neuartigen Coronavirus – die Betazellen der Bauchspeicheldrüse direkt zerstören und bei Menschen einen Diabetes auslösen kann.“ Der hohe Insulinbedarf des Patienten deutete darauf hin, dass dies auch hier der Fall gewesen sein könnte. Das würde den schweren Diabetesverlauf erklären. „Um unsere Vermutung zu beweisen, hätten wir jedoch das Virus beziehungsweise dessen Bestandteile in den Zellen der Bauchspeicheldrüse nachweisen müssen.“ Doch dazu hätten sie eine Gewebeprobe aus der Bauchspeicheldrüse entnehmen müssen, was aber nicht vertretbar gewesen sei.

Mittlerweile gibt es jedoch feingewebliche Untersuchungen von Verstorbenen mit Diabetes und COVID-19, die so einen Zusammenhang nahelegen. „Arbeitsgruppen aus Dresden und Ulm haben postmortem-Analysen von Bauchspeicheldrüsen-Präparaten gemacht und konnten elektronenmikroskopisch in den Insulinproduzierenden Betazellen auch SARS-CoV-2 nachweisen“, berichtet Laudes.[xii]

Register sammelt Fälle von Diabetes nach COVID

Nach der Erstbeschreibung eines Diabetes-Falls infolge einer SARS-CoV-2-Infektion durch die Kieler Forschenden mehren sich laut Hollstein Berichte über Personen mit COVID-19, bei denen der Blutzuckerspiegel entgleist. Die Symptome reichen von einer gravierenden Überzuckerung bis hin zu einer Ketoazidose, einer für schweren Diabetes typischen Übersäuerung des Blutes. Um den Zusammenhang zwischen COVID-19 und der Entstehung eines insulinabhängigen Diabetes weiter zu erforschen, hat Professor Stefan Bornstein aus Dresden in Zusammenarbeit mit Kolleginnen und Kollegen aus Australien, England und den USA ein globales Register mit dem Namen COVI-DIAB aufgebaut, das ähnliche Fälle von nun an systematisch und länderübergreifend erfasst. Es soll über viele Jahre laufen, um so auch Personen zu erfassen, die nicht sofort nach der Coronainfektion an massivem Diabetes erkranken, sondern bei denen sich die Erkrankung eher schleichend entwickelt. Es wird vermutet, dass das Coronavirus möglicherweise nur einen Teil der Betazellen zerstört, wodurch die Betroffenen ihre Insulinproduktion noch für eine gewisse Zeit lang aufrechterhalten können.

„Wir wussten aus früheren Studien, dass SARS-CoV-1 – der Vorgänger des neuartigen Coronavirus – Diabetes auslösen kann."

Prof. Matthias Laudes

xii Müller JA et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. Nat Metab. (2021). doi: 10.1038/s42255-021-00347-1

Blutzuckerregulator DPP4 auch für COVID relevant?

Im Zusammenhang mit COVID-19 forscht die Arbeitsgruppe von Matthias Laudes außerdem an dem Enzym DPP4, das sie bereits durch die Diabetes-Forschung gut kennen: Die Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4) ist für die Regulation des Blutzuckerspiegels von Bedeutung, dient aber auch Coronaviren, neben dem ACE2-Rezeptor, als Eintrittspforte in die Zelle.

„Wir wussten vom Coronavirus MERS-CoV-2, dass es DPP4 benutzt hat, um in die Zelle zu kommen. Daher haben wir DPP4 im Blut von Patientinnen und Patienten mit Diabetes, starkem Übergewicht und eben auch COVID-19 gemessen, und zwar nicht das membrangebundene DPP4, sondern das lösliche“, erklärt Laudes. Als Eintrittspforte in die Zelle dient nur das an die Zellmembran gebundene DPP4. Wenn mehr lösliches DPP4 vorliegt, binden auch mehr Viren daran und nicht an das membrangebundene. Laudes: „Und wenn sie nicht an das membrangebundene DPP4 binden, infizieren sie auch die Zellen nicht. Bereits für MERS-CoV-2 wurde gezeigt, je mehr lösliches DPP4 man hat, desto günstiger ist es. Personen, die wenig davon hatten, hatten schwerere Verläufe.“ In seinen Untersuchungen konnten Laudes und sein Team nachweisen, dass bei Personen mit schweren COVID-19-Verläufen die Konzentrationen von löslichem DPP4 im Vergleich zu gesunden Kontrollen deutlich niedriger waren. Dagegen unterschieden sich die ebenfalls gemessenen DPP4-Werte von Intensivpatientinnen und -patienten ohne COVID aber mit Sepsis

nicht von denen der Kontrollen. Die Arbeit wurde im International Journal of Obesity im September 2020 veröffentlicht.[xiii]

Gliptine – mögliche Therapieoption für COVID-19

Diese Forschungsergebnisse sind vor allem deshalb relevant, weil es Diabetesmedikamente gibt, die sogenannten Gliptine, die den Blutzuckerspiegel senken, indem sie DPP4 hemmen. Diese Mittel sind auch eine Therapieoption für COVID-19-Erkrankte mit Diabetes. Zwei Studien aus Norditalien zeigen, dass die Behandlung mit dem DPP4-Hemmstoff Sitagliptin bei Personen mit Typ-2-Diabetes, die wegen COVID-19 im Krankenhaus waren, die Sterblichkeit reduziert.[xiv xv]

Für den Diabetologen Laudes haben die Gliptine großes Potenzial in der COVID-Therapie: „Die Frage ist, ob man das nur Diabetikerinnen und Diabetikern gibt. Diese Medikamente führen nicht zu schweren Unterzuckerungen. Man kann durchaus überlegen, sie auch COVID-19-Erkrankten ohne Diabetes zu geben. Dazu laufen auch Studien."

Obduktionen helfen, Krankheiten zu verstehen

Wie auch die Erkenntnisse zum Einfluss von COVID-19 auf die insulinproduzierenden Betazellen zeigen, sind Obduktionen, also die Untersuchung von Verstorbenen, von großem Wert für die Medizin und die COVID-Forschung.

Es geht nicht nur darum herauszufinden, was genau zum Tod geführt hat, sondern insbesondere auch darum auffällige Veränderungen im Gewebe festzuhalten. Und das kann dann auch für die Lebenden relevant sein. Bei COVID-19 zum Beispiel hat ein Befund aus der Rechtsmedizin die Therapie von Erkrankten beeinflusst. Nachdem die Untersuchung von COVID-Verstorbenen gezeigt hat, dass Thrombosen, also Gefäßverschlüsse durch Blutgerinnsel eine große Rolle spielen, werden Erkrankte nun frühzeitig mit Blutverdünnern behandelt.

Für Professor Christoph Röcken, Direktor des Instituts für Pathologie am UKSH, Campus Kiel, und Clustermitglied, war es daher unverständlich, dass das Robert-Koch-Institut (RKI) zu Beginn der Corona-Pandemie empfohlen hatte, wegen der möglichen Ansteckungsgefahr auf die klinische Obduktion zu verzichten. Er war einer der ersten, die sich gegen diese Empfehlung gestellt haben. „Schon in der ersten Welle habe ich gesagt, wir müssen hier obduzieren, und ich habe erreicht, dass das Land Schleswig-Holstein die Obduktionen finanziert." Auch in der zweiten und dritten Welle ist die Finanzierung durch das Ministerium gesichert. Christoph Röcken und sein Team obduzieren alle Verstorbenen mit COVID-19 in Schleswig-Holstein, bei denen eine Einwilligung vorliegt. Bis zum 24. April wurden 76 Menschen im Alter von 51 bis 95 Jahren, die vor ihrem Tod an COVID-19 erkrankt waren, in Kiel obduziert.

Typische Veränderungen an der Lunge

„Wir beobachten vor allem charakteristische Veränderungen in der Lunge. Vom Bild her ähnelt das einer Schocklunge, die zum Beispiel bei schweren Verbrennungen auftritt oder nach dem Einatmen von Reizgasen. Hierbei wird das feine Epithel verletzt, das die Lungenbläschen auskleidet. Die sieht allerdings bei COVID-19 anders aus, als man das sonst kennt. Denn die Lunge ist nicht komplett betroffen, sondern immer wieder unterschiedliche Areale. Das ergibt ein gemischtes Bild. Und das ist charakteristisch für COVID-19", so Röcken. Todesursächlich bei COVID-19 ist meist die Schädigung der Lunge. „Die Lunge hat dann irgendwann keine Luft mehr. Die Menschen versterben an Herz-Kreislauf-Versagen, letztlich auch aufgrund mangelnder Sauerstoffversorgung", verdeutlich der Pathologe. Zusätzlich ist auch die mehrfach beschriebene, vermehrte Thromboneigung bei den Obduktionen aufgefallen.

Obduktionsnetzwerk bündelt Erkenntnisse

Die Ergebnisse der Obduktionen werden im deutschen Register von COVID-19-Obduktionen eingetragen. Es ist Teil der Plattform Autopsie Netzwerk Defeat Pandemics (Deutsch: Pandemien besiegen). In dem Obduktionsregister sollen gewonnene Daten und Biomaterialien systematisch und standardisiert erfasst und zusammengeführt werden sowie digital abrufbar sein. Insgesamt nehmen 34 Universitätskliniken an dem Projekt teil. Das Ziel des Registers ist es, möglichst alle Obduktionsfälle von COVID-19-Erkrankten deutschlandweit zu erfassen und anschließend als zentrale Vermittlungsstelle für Datenanalyse und Forschungsanfragen zu dienen.

Wichtig ist eine hohe Fallzahl, um auch Besonderheiten zu erfassen. „Krankheiten sind nicht schwarz/weiß, sie haben ein Spektrum an Ausprägungen. Das kann sehr breit gefächert sein. Seltene Komplikationen einer COVID-19-Erkrankung findet man nur bei großen Fallzahlen", erklärt Röcken. Wichtig sei das Register auch, um statistische Aussagen machen zu können und zu beurteilen, ob ein Befund relevant ist oder nicht.

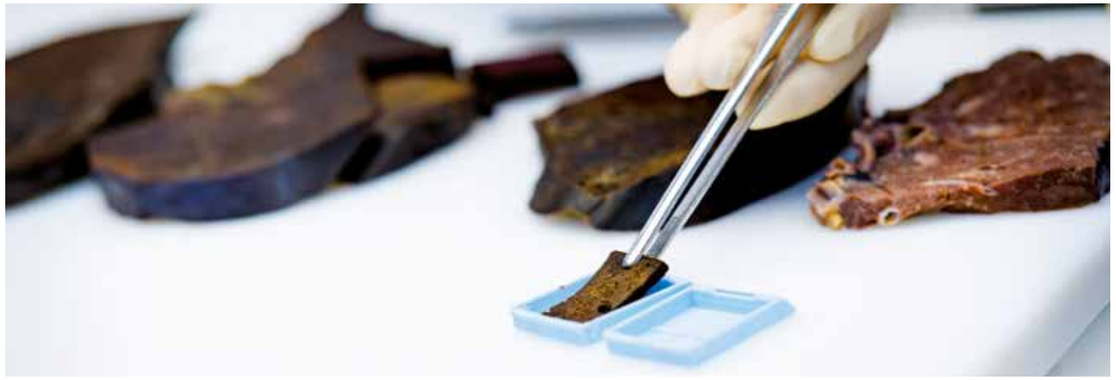
Prof. Christoph Röcken und sein Team obduzieren alle Verstorbenen mit COVID-19 in Schleswig-Holstein, bei denen eine Einwilligung vorliegt. Die Ergebnisse werden im deutschen Register von COVID-19-Obduktionen eingetragen, als Teil des bundesweiten Projekts "Defeat Pandemics".

---

xiii Schlicht K et al. Circulating levels of soluble Dipeptidyl-peptidase-4 are reduced in human subjects hospitalized for severe COVID-19 infections. Int J Obes (Lond) (2020). doi: 10.1038/s41366-020-00689-y

xiv Mirani M et al. Impact of Comorbidities and Glycemia at Admission and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: A Case Series From an Academic Hospital in Lombardy, Italy. Diabetes Care (2020). doi: 10.2337/dc20-1340

xv Solerte SB et al. Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study. Diabetes Care (2020). doi: 10.2337/dc20-152



Dieses Wissen zu sammeln, hält Röcken für ausgesprochen wichtig. Er glaubt nicht, dass das Virus irgendwann verschwindet. „COVID ist jetzt angekommen und wird bleiben. Selbst wenn die Pandemie irgendwann vorbei ist, wird uns das Virus weiterhin für viele Jahre begleiten. Es wird immer Ausbrüche geben, und da müssen wir natürlich wissen, wie wir damit umgehen sollen. Auch mit den seltenen Komplikationen, die man dann vielleicht aus dem jetzigen Wissen heraus identifizieren könnte.“ •

Besonders relevant bei den Obduktionen ist die Untersuchung der Lunge, die nach einer COVID-Erkrankung sehr charakteristische Veränderungen aufweist.

Auf einen Blick

- Die COVIDOM-Studie erfasst die Langzeit-Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion in einer Bevölkerungsstichprobe
- SARS-CoV-2 kann durch die direkte Zerstörung der Betazellen in der Bauchspeicheldrüse offenbar Diabetes auslösen
- Diabetesmedikament ist eine mögliche Therapieoption bei COVID-19
- Register sammelt systematisch Daten und Biomaterialien von Obduktionen der Coronatoten

Rheuma und COVID-19

mRNA-Impfung auch bei immunsuppressiver Therapie wirksam und sicher

Nur drei Monate nachdem überhaupt gegen COVID-19 geimpft werden konnte, haben Mitglieder des Exzellenzclusters PMI weltweit erstmals Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung bei Personen mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen und immunsuppressiver Therapie publiziert.

In den Zulassungsstudien der COVID-Impfstoffe waren Personen mit bekannten oder vermuteten Störungen des Immunsystems von der Teilnahme ausgeschlossen. Dazu zählen entzündlich rheumatische Erkrankungen genauso wie chronische Darmentzündungen oder die Hautentzündung Psoriasis. Daher gab es zu Beginn der Impfkampagne keine Daten dazu, wie diese Menschen auf die Impfung reagieren würden. Diese Frage stellt sich vor allem deshalb, weil diese Menschen aufgrund ihrer Erkrankung Immunsuppressiva bekommen, also Medikamente, die das Immunsystem dämpfen. „Zusätzlich gab es die Sorge, dass die Impfung zu neuen Entzündungsschüben führen könnte“, erklärt PMI-Vorstandsmitglied Bimba Hoyer, Professorin für Rheumatologie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und Leiterin des Exzellenzzentrums für Entzündungsmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel.

Die offenen Fragen konnten Hoyer und ihr Team mit ihrer Studie weltweit als Erste klären[xvi]: Die mRNA-Impfung führte bei den Personen mit immunsuppressiver Therapie zu keiner erhöhten Krankheitsaktivität, und es wurden weder andere noch häufiger Nebenwirkungen beobachtet, als in der Vergleichsgruppe oder in den Zulassungsstudien. Die Patientinnen und Patienten zeigten außerdem eine ausreichende Impfantwort auf die Impfstoffe. Allerdings waren die gemessenen Antikörperkonzentrationen bei ihnen etwas geringer als in der Kontrollgruppe. „Das niedrigere Antikörperlevel könnte einen Einfluss darauf haben, wie lange die Impfung anhält. Möglicherweise muss bei Menschen mit einer immunsuppressiven Therapie die Impfung früher aufgefrischt werden als bei gesunden Menschen“, sagt Hoyer. Ob das tatsächlich so ist, werden Folgeuntersuchungen zeigen.

Grundsätzlich stehen Menschen mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen im Zusammenhang mit COVID-19 unter besonderer Beobachtung. Zum einen, weil sie krankheitsbedingt eine potenziell erhöhte Infektneigung haben, zum anderen, weil sie mit Medikamenten behandelt werden, die die Immunreaktion dämpfen. Deshalb hat Hoyer bereits wenige Wochen nach dem Auftreten der ersten COVID-19 Fälle in Deutschland an dem Aufbau des „Covid-19-Rheuma“-Registers [xvii] mitgewirkt. Es dokumentiert COVID-19-Krankheitsverläufe von Menschen mit Rheuma. Eine erste wissenschaftliche Auswertung der Registerdaten wurde bereits publiziert.[xviii] Sie zeigt unter anderem, dass Patientinnen und Patienten, die Kortisonpräparate in einer Dosis von mehr als 5 mg täglich einnahmen, ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 haben. Insgesamt scheinen Menschen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen aber nicht generell zu den besonders gefährdeten Gruppen zu gehören, sofern die Grunderkrankung medikamentös gut kontrolliert ist. •

xvi Geisen U et al. Immunogenicity and Safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Patients with Chronic Inflammatory Conditions and Immunosuppressive Therapy in a Monocentric Cohort. Annals of the Rheumatic diseases (2021). http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220272

xvii www.covid19-rheuma.de

xviii Hasseli R et al. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. RMD Open (2021). doi:10.1136/rmdopen-2020-001464https://rmdopen.bmj.com/content/7/1/e001464

Behandlung

Aktiv gegen COVID: Innovative Ansätze aus Kiel und Lübeck

Der Lübecker Biochemiker Rolf Hilgenfeld hat einen Wirkstoff entwickelt, der in der Zellkultur die Vermehrung von Coronaviren hemmt. Zukünftig könnte daraus ein Medikament gegen COVID-19 entstehen. Bereits jetzt in Erprobung ist eine an der Uni Kiel entwickelte innovative Ernährungsintervention, mit der eine COVID-19-Erkrankung möglichweise verkürzt werden kann.

Für Professor Rolf Hilgenfeld kam die Corona-Pandemie nicht überraschend. Bereits seit 1998 erforscht er Coronaviren und kennt deren krankmachendes Potenzial auch für die menschliche Gesundheit. In einer Publikation von 2013[xix] bezeichnet Hilgenfeld Coronaviren als „eine große Bedrohung für die menschliche Gesundheit“ und er unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Forschung, „um deren Replikationsmechanismen aufzuklären, potenzielle Angriffspunkte für Medikamente zu identifizieren und effektive Gegenmaßnahmen zu entwickeln“. Während er in der Vergangenheit wenig Beachtung und eher wenig Förderung für seine Forschung bekommen hatte, ist aktuell das Interesse an seiner Arbeit besonders groß.

Hilgenfeld ist Experte für biochemische Strukturforschung. Er analysiert die dreidimensionale Struktur von Proteinen und Enzymen, vor allem solcher, die für Viren überlebenswichtig sind. „Die dreidimensionale Struktur bestimmt die Funktion aller biologischen Makromoleküle. Nur wenn man die Struktur sieht, kann man die Funktion zum Beispiel von Enzymen richtig verstehen und darauf aufbauend Wirkstoffdesign betreiben“, erzählt Hilgenfeld, der von 2003 bis 2020 Direktor des Instituts für Biochemie an der Universität zu Lübeck war und inzwischen eine Seniorprofessur am Institut für Molekulare Medizin in Lübeck innehat. Er ist Mitglied im Exzellenzcluster Precision Medicine in Chronic Inflammation (PMI) und hat den Vorgängercluster “Inflammation at Interfaces“ mitgegründet.

xix Hilgenfeld R, Peiris M. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. Antiviral Res (2013). doi: 10.1016/j.antiviral.2013.08.015

Prof. Rolf Hilgenfeld erläutert der Bundesforschungsministerin Anja Karliczek seine Strukturforschung zu SARS-CoV-2 und das antivirale Wirkstoffdesign.

Anti-SARS-CoV-2-Molekül wird weiterentwickelt

Mit seiner Arbeitsgruppe hat er gleich zu Beginn der Pandemie die Struktur eines Schlüsselenzyms von SARS-CoV-2 aufgeklärt und einen Wirkstoff entworfen, der die Vermehrung des Virus unter Laborbedingungen unterbindet. Die Ergebnisse wurden im März 2020 in der renommierten Fachzeitschrift Science publiziert.[xx] Für die Weiterentwicklung der vielversprechenden Substanz zu einem wirksamen Medikament gegen COVID hat Hilgenfeld, der auch eng mit chinesischen Forschungseinrichtungen zusammenarbeitet, umfangreiche Fördermittel eingeworben.

xx Zhang L et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α-ketoamide inhibitors. Science (2020). doi: 10.1126/science.abb3405

75 Millionen für Therapien gegen COVID-19

Das Konsortium CARE (Corona Accelerated R&D in Europe) wird unterstützt durch die europäische ‚Innovative Medicines Initiative‘ (IMI) und ist das größte Projekt dieser Art zur Erforschung und Entwicklung dringend benötigter neuer Behandlungsmöglichkeiten für COVID-19. Mit einem Gesamtbudget von über 75 Millionen Euro sollen einerseits schnell verfügbare Lösungen geschaffen werden, indem existierende Therapien weiterentwickelt werden. Andererseits will die Initiative neue Therapien für COVID-19 und künftige Coronavirus-Erkrankungen hervorbringen. CARE ist auf fünf Jahre ausgelegt und bündelt Kompetenzen und Projekte von 37 akademischen und gemeinnützigen Forschungseinrichtungen sowie mehreren Pharmaunternehmen.

So ist er unter anderem am Konsortium CARE (Corona Accelerated R&D in Europe) beteiligt, das von der öffentlich-privaten ‚Innovative Medicines Initiative' (IMI) gefördert wird, um die Erforschung und Entwicklung dringend benötigter Medikamente zur Behandlung von SARS-CoV-2 zu beschleunigen. Auch das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung unterstützt die Weiterentwicklung des Anti-SARS-CoV-2-Wirkstoffs aus Hilgenfelds Labor. Erste Analysen in Kooperation mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig sind ermutigend. Die Substanz namens „RHCDS-13b" erwies sich in Mäusen als nicht toxisch und konzentrierte sich in der Lunge, wo das Virus in großen Mengen gefunden wird. Nachdem die pharmakokinetischen Untersuchungen abgeschlossen sind, soll jetzt in Kooperation mit Arbeitsgruppen in Marburg und in Leuven/Belgien in Tiermodellen die Wirksamkeit des Mittels geprüft werden.

Erster SARS-Hemmstoff vor 18 Jahren

Den neuen Wirkstoff konnte Hilgenfeld so schnell entwickeln, weil er auf seiner vorangegangenen Arbeit aufbaut. Denn bereits im Zuge der ersten SARS-Epidemie 2002/2003 hatte Hilgenfeld die dreidimensionale Struktur eines Schlüsselenzyms aufgeklärt, das für die Vermehrung der Erreger unerlässlich ist. Die Analyse wurde 2003 ebenfalls in Science publiziert.[xxi] Aus dieser Struktur, die für Laien wie ein halb aufgewickeltes Wollknäuel aussieht, erkennt Hilgenfeld, wo ein Hemmstoff ansetzen muss, um die Funktion des Enzyms zu unterdrücken. Er entwarf auf dieser Grundlage ein Molekül, das die Wirkung des Enzyms blockiert und damit die Virusvermehrung verhindert. Diese Entdeckung hätte der Anfang einer Erfolgsgeschichte werden können, an deren Ende ein wirksames Medikament gegen das schwere akute respiratorische Syndrom (SARS) und COVID-19 hätte stehen können. Aber es kam anders. Es fehlte die Unterstützung für die weitere experimentelle und klinische Forschung. „Die SARS-CoV-1-Epidemie ebbte ab und das wirtschaftliche Interesse bei gerade mal 8.000 Erkrankten weltweit war gering", bedauert Hilgenfeld, dem die potenzielle Bedrohung durch Coronaviren damals schon bewusst war.

xxi Anand K et al. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. Science (2003). doi: 10.1126/science.1085658

Antivirale Substanzen mit breitem Wirkspektrum

Als es 2012 zum Ausbruch des MERS-Coronavirus auf der arabischen Halbinsel kam, nahm die Entwicklung von Hemmstoffen gegen Coronaviren wieder Fahrt auf. Hilgenfeld: „Wir waren überzeugt davon, dass wir besser vorbereitet sein müssen, wenn sich ein solches Virus weltweit verbreitet." Ziel war es, Breitspektrum-Hemmstoffe zu entwickeln, die, im Gegensatz zum ersten SARS-CoV-1-Wirkstoff, nicht nur die Vermehrung von Coronaviren stoppen, sondern auch andere Viren bekämpfen können. Damit wäre die Entwicklung kommerziell interessanter. Mit dieser Strategie waren Hilgenfeld und sein Team erfolgreich.

Der damals entwickelte Breitspektrum-Hemmstoff passt glücklicherweise auch zur Hauptprotease des neuartigen Coronavirus, also SARS-CoV-2, wie Hilgenfeld nach Aufklärung der Enzymstruktur erfreut feststellte. „Es war nur eine kleine chemische Veränderung des Hemmstoffs nötig, um die Protease von SARS-CoV-2 optimal zu blockieren."

„Wir arbeiten quasi für „COVID-25", weil wir vor dem nächsten Ausbruch nicht wieder mit leeren Händen dastehen wollen."

Prof. Rolf Hilgenfeld

Therapie für COVID-25

Bis mit diesem Stoff allerdings infizierte Menschen behandelt werden können, wird noch einige Zeit vergehen. Für die jetzige Pandemie wird er wohl zu spät kommen. Denn der Weg von einer wirksamen Substanz im Labor bis zum sicheren und wirksamen Medikament für Menschen ist weit. „Wir arbeiten quasi für „COVID-25", weil wir vor dem nächsten Ausbruch nicht wieder mit leeren Händen dastehen wollen", sagt Hilgenfeld. „Dieses Virus wird uns so schnell nicht verlassen. Der Erreger wird weiter mutieren und möglicherweise durch Impfstoffe nicht völlig kontrollierbar sein. Wenn diese Pandemie abklingt, werden neue Coronaviren auftreten." Und spätestens dann, so hofft er, soll es ein wirksames Mittel geben.

Studie COVit: Ein Vitamin für die Immunabwehr

Bei der COVit-Studie geht es hingegen darum, COVID-19 bereits in dieser Pandemie positiv zu beeinflussen – und zwar durch eine Ernährungsintervention. Die Studie steht unter der Leitung von Cluster-Sprecher Professor Stefan Schreiber und Ernährungsmediziner Professor Matthias Laudes von der Klinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel.

Ziel ist es, durch die Verbesserung des Ernährungsstatus im Hinblick auf Nicotinamid (eine Form des Vitamins B3) die COVID-19-Erkrankung positiv zu beeinflussen, beispielsweise milde Erkrankungsverläufe zu stabilisieren, die Erholung zu beschleunigen und die Zahl schwerer Verläufe zu reduzieren. In die Studie aufgenommen werden Personen mit COVID-19-Symptomen im Bereich der Atemwege oder des Magen-Darm-Traktes, deren positiver SARS-CoV-2-Test maximal sieben Tage zurückliegt. Nach ersten Auswertungen der Pilotphase mit 56 Patientinnen und Patienten ist Studienleiter Schreiber zuversichtlich: „Die ersten Beobachtungen deuten darauf hin, dass die molekulare Ernährungsintervention wirklich etwas bringt." Aufgrund der geringen Fallzahlen seien die Ergebnisse aber noch nicht aussagekräftig.

Erhöhter Verbrauch von Tryptophan bei Infektionen und Entzündungen

Hintergrund des Projekts sind die langjährigen Forschungsarbeiten innerhalb des Exzellenzclusters zu der Aminosäure Tryptophan und ihres Abkömmlings Nicotinamid. Bereits 2012 publizierte eine Arbeitsgruppe um Professor Philip Rosenstiel und Professor Stefan Schreiber vom IKMB in internationaler Kooperation in Nature Ergebnisse einer Arbeit, die die besondere Rolle von Tryptophan belegte. Das Fehlen dieser Aminosäure führte zu komplexen Veränderungen im Darmmikrobiom, zu Darmentzündung und zu Immunschwäche. Die Gabe von Tryptophan und genauso von Nicotinamid konnte diese schädlichen Effekte deutlich abmildern.

Darüber hinaus gibt es verschiedene Hinweise aus anderen Forschungsarbeiten, die einen positiven Effekt einer solchen Nahrungsergänzung erwarten lassen. Beide Nährstoffe, Tryptophan und Nicotinamid, sind wichtige Bausteine im Energiestoffwechsel und der Immunabwehr. Fehlregulationen können zu Abwehrschwäche, aber auch zu chronischen Entzündungen führen, wie verschiedene Studien gezeigt haben. Auch konnte bei Personen mit Infektionskrankheiten wie SARS, MERS oder Grippe ein erhöhter Verbrauch von Tryptophan beobachtet werden. „Es gibt

Hinweise darauf, dass die Abwehr von Viren über Enzyme läuft, die für ihre Funktionsweise Nicotinamid benötigen“, erklärt Schreiber. „Wir wollen mit der Ernährungsintervention in einem ganz frühen Stadium von COVID-19 den Erkrankten das nötige Rüstzeug geben, damit sie mit der viralen Infektion besser fertig und schneller symptomfrei werden.“

„Es gibt Hinweise darauf, dass die Abwehr von Viren über Enzyme läuft, die für ihre Funktionsweise Nicotinamid benötigen.“

Prof. Stefan Schreiber

Innovative Nahrungsergänzung

Die Prüfsubstanz in der Studie ist Nicotinamid, da es einfacher und sicherer in der Anwendung ist als Tryptophan. Das Vitamin soll neben seinen direkten Wirkungen indirekt auch die Verfügbarkeit von Tryptophan und seiner stoffwechselaktiven Abkömmlinge verbessern. Die Nahrungsergänzung wird in zwei Formen gegeben: 500 mg als sofort verfügbares Nicotinamid und 500 mg in einer Spezialformulierung, die das Vitamin erst ab dem unteren Dünndarm freisetzt. Präparate für die verzögerte Freisetzung des Vitamins wurden in einer Kooperation im Cluster zusammen mit der UKSH-Ausgründung CONARIS Research Institute AG entwickelt und beeinflussen Studien zufolge die Zusammensetzung der Darmbakterien, die zum Beispiel bei chronischen Entzündungen deutlich verändert ist. Auch COVID-19 stört das sogenannte Darmmikrobiom, wie eine Arbeit aus Hongkong gezeigt hat. „Es ist wahrscheinlich so, dass das Mikrobiom für die Gesundheit entscheidende Impulse setzt und dass COVID-19 hier eingreift“, erklärt Schreiber. „Wir wollen Vitamin B3 dem Mikrobiom und dem Körper zur Verfügung stellen und zwar zum Teil in einer Form, die erst im Darm aufgenommen wird. Das ist die Innovation des Clusters.“

Studienteilnahme von Zuhause

Im Februar 2021 startete die zweite Phase der COVit-Studie, für die bundesweit Freiwillige mit COVID-19-Symptomen und Virusnachweis rekrutiert werden. Sie erhalten per Kurier über Nacht entweder die Nicotinamid- oder die Kontrolltabletten (Placebo). Die Behandlung erfolgt über vier Wochen mit täglich zwei Tabletten. Bei Telefonkontakten während der ersten sechs Wochen sowie nach sechs Monaten werden zahlreiche Fragen zum Befinden und Krankheitsverlauf gestellt. Die Studie ist doppelt verblindet, sodass weder die Teilnehmenden noch das Studienpersonal am Telefon wissen, ob Nicotinamid oder Placebo eingenommen wurde. Zusammen mit den Tabletten erhalten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer außerdem Fragebögen zur Einschätzung von Symptomen, Lebensqualität und Fatigue (anhaltende Müdigkeit, Erschöpfung und Antriebslosigkeit), die sie selbst ausfüllen und zurückschicken.

„Die wichtigste Frage, die wir beantworten wollen, ist, ob man schneller wieder komplett fit wird. Wir messen das nach zwei, vier und sechs Wochen sowie nach sechs Monaten, und andererseits bestimmen wir im Gespräch mit den Teilnehmenden und anhand eines Symptomfragebogens die Dauer von der Diagnose bis zu dem Tag, an dem sie symptomfrei waren“, erklärt Schreiber. Um die Wirkung der Ernährungsintervention genauer zu analysieren, werden bei einem Teil der Probandinnen und Probanden zusätzlich Stuhl- und Blutproben gesammelt und ausgewertet. •

Um den Verlauf von COVID-19 positiv zu beeinflussen, könnte eine gesunde Vitamin-B3-reiche Ernährung nicht ausreichen. Bei der COVit-Studie wird daher Vitamin B3 in größerer Menge und auch mit gezielter Freisetzung im Darm eingesetzt.

www.covid19trial.de

Auf einen Blick

- Struktur von Schlüsselenzymen von SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 und anderen Viren wurde aufgeklärt und darauf basierend Enzym-Hemmstoffe entwickelt
- Neuer Hemmstoff wirkt gegen SARS-CoV-2 in Zellkultur
- COVit-Studie untersucht Wirkung einer Ernährungsintervention mit Nicotinamid bei COVID-19
- Ziel: Beschleunigung der Genesung

Preise und Auszeichnungen 2020 / 2021*

Else Kröner Clinician Scientist Professur für Konrad Aden

PD Konrad Aden, Senior Clinician Scientist des Clusters PMI, Oberarzt an der Klinik für Innere Medizin I des UKSH, Campus Kiel und Wissenschaftler am Institut für klinische Molekularbiologie (IKMB), CAU und UKSH, hat 2021 die hoch angesehene Else Kröner Clinician Scientist Professur erhalten. Der Forschungsanteil dieser auf zehn Jahre angelegten Professur wird von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung (EKFS) mit einer Million Euro gefördert. Mit der Förderung sollen Medizinerinnen und Mediziner langfristig unterstützt werden, um klinische Forschung gleichberechtigt mit der klinischen Patientenversorgung betreiben zu können.

Thomas Bahmer erhält DGP-Forschungspreis 2021

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) hat Professor Thomas Bahmer, Oberarzt an der Klinik für Innere Medizin I am UKSH, Campus Kiel, mit dem DGP-Forschungspreis 2021 (Dotierung: 10.000 Euro) im Bereich Klinische Forschung ausgezeichnet. Die Fachgesellschaft würdigte Bahmers herausragende Arbeiten zum Thema „Körperliche Aktivität, Lungenfunktion, Atemluft, Blutplasma: Asthmaphänotypisierung jenseits der Bluteosinophilie".

Bundesverdienstkreuz für Diethard Tautz

Professor Diethard Tautz, Direktor des Max-Planck-Instituts für Evolutionsbiologie, Plön, ist 2021 mit dem Bundesverdienstkreuz 1. Klasse ausgezeichnet worden. Auf den Gebieten der Evolutionsbiologie, Entwicklungsbiologie, Systematik und Genomik erbrachte er entscheidende Pionierleistungen und hat damit den Weg für bedeutsame wissenschaftliche Erkenntnisse und Methoden bereitet.

Regine Gläser erhält den Lehrpreis der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Professorin Regine Gläser, wissenschaftliche Angestellte der Hautklinik des UKSH, Campus Kiel, hat den Preis für Akademische Lehre der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) erhalten (Dotierung: insgesamt 2.500 Euro für zwei Preisträgerinnen). Mit der Auszeichnung wurden 2021 erstmals Lehrende und Lehrkonzepte gewürdigt, die innovativ und erfolgreich die akademische Lehre bereichern.

Dora Stölzl erhält den Deutschen Neurodermitis-Nachwuchspreis 2021

Dr. Dora Stölzl, Assistenzärztin der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des UKSH, Campus Kiel, und Clinician Scientist des Exzellenzclusters PMI, erhält den Forschungspreis (7.500 €) für ihr Projekt zur Identifikation und Untersuchung von Biomarkern für den Krankheitsverlauf der atopischen Dermatitis mithilfe einer nicht-invasiven Methode zur Probenentnahme, der sogenannten dermalen Mikroperfusion.

Robert-Koch-Medaille in Gold für Thomas Meyer

Professor Thomas F. Meyer, Seniorprofessor an der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU), ist am 14.11.2020 mit der Robert-Koch-Medaille in Gold ausgezeichnet worden. Die Auszeichnung zählt zu den höchsten wissenschaftlichen Auszeichnungen auf dem Gebiet der Infektionsmedizin. Mit der Medaille würdigt die Robert-Koch-Stiftung das herausragende wissenschaftliche Lebenswerk von Meyer, der bis heute Meilensteine in der Infektionsforschung bis hin zur Aufdeckung ursächlicher Mechanismen der Krebsentstehung setzte.

Robert Huber wird OSA-Fellow

Professor Robert Huber, Direktor des Instituts für Biomedizinische Optik der Universität zu Lübeck, ist in die Reihen der Fellows der Optical Society of America (OSA) aufgenommen worden. Er erhält diese Auszeichnung "für herausragende Beiträge zur Entwicklung von abstimmbaren Lasern und bildgebenden Verfahren, insbesondere Fourier-Domain-Mode-Locking".

Petra Bacher erhält Robert-Koch-Förderpreis 2020

Professorin Petra Bacher, Schleswig-Holstein Excellence-Chair Nachwuchsgruppenleiterin am Institut für Immunologie und Institut für Klinische Molekularbiologie des UKSH, Campus Kiel, und der CAU wurde für ihre herausragende Forschung im Bereich der Immunologie mit dem Preis für Postdoktorandinnen und Postdoktoranden für Immunologie 2020 der Robert-Koch-Stiftung sowie dem Robert-Koch-Förderpreis der Stadt Clausthal-Zellerfeld ausgezeichnet. (Dotierung jeweils 5.000 Euro)

UEG-Forschungspreis für Stefan Schreiber

Der Dachverband der europäischen Fachgesellschaften für Gastroenterologie „United European Gastroenterology" (UEG) hat 2020 seinen prestigeträchtigen Forschungspreis an den Clustersprecher Professor Stefan Schreiber, Direktor des Instituts für Klinische Molekularbiologie (IKMB) an der CAU und Direktor der Klinik für Innere Medizin I des UKSH, Campus Kiel, verliehen. Die UEG fördert mit dieser Auszeichnung Schreibers Forschungsprojekt zur Untersuchung von Wirkmechanismen von Nicotinamid bei Menschen mit chronischen Darmentzündungen mit 100.000 Euro.

Konrad Aden erhält Martin-Gülzow-Preis der Fachgesellschaft für Gastroenterologie

Der Martin-Gülzow-Preis wird für grundlegende oder richtungsweisende Arbeiten im Bereich der klinischen Gastroenterologie durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauung und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) an Nachwuchsforschende vergeben. PD Dr. Konrad Aden, Senior Clinician Scientist des Clusters PMI, erhielt 2020 den Preis für seine Forschung zum Einfluss des Stoffwechsels der im Darm lebenden Bakterien auf die Wirksamkeit von Antikörpertherapien bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

*Zeitraum 1.1.2020 – 1.6.2021

Impressum

PMI IMPULSE
Das Magazin des Exzellenzclusters
„Precision Medicine in Chronic Inflammation"

Herausgeber: Exzellenzcluster
„Precision Medicine in Chronic Inflammation" (PMI)
Trägerinstitutionen: Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (antragstellende und Sprecher-Universität), Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie Plön, Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum, Muthesius Kunsthochschule, Institut für Weltwirtschaft, Leibniz-Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften und Mathematik.
Vertreten durch den PMI-Sprecher: Prof. Dr. Stefan Schreiber
Redaktion: Frederike Buhse
Texte: Frederike Buhse, Kerstin Nees, Dr. Konrad Aden (S. 9)
Gestaltung: Karoline Maselka
Fotos: S. 3, 6, 63 (Porträt Schreiber): S. Haacks/Uni Kiel; S.4, 5, 26-35, 42-54: S. Klahn/Uni Kiel; S. 6: T. Böschen/Uni Kiel (Porträt Rose-John), privat (Porträt Hauschild); S. 8: S. Franzenburg/Uni Kiel (oben), hammeskrause architekten bda (unten); S. 9: shutterstock, T. L. Furrer; S. 10: Zacharias: C. Zacharias, J. Hirscher/DRFZ (Porträt Hutloff), C. Hanner (Porträt Bozzaro); S.11: G. Dethlefsen (Porträt Waschina), privat (Porträt Günther), UKSH (Porträt Heine); S. 11, 63: D. Ausserhofer, MPI für Infektionsbiologie (Porträt Meyer); S. 12, 15, 63 (Porträt Bacher): J. Haacks/Uni Kiel; S. 12: SoulPicture/UKSH (Porträt Bang), R. Jesse/UKSH (Porträt Pagel); S. 13: C. Kloodt/Uni Kiel; S. 15: T. Böschen/Uni Kiel (Porträts Baines, Weidinger), SoulPicture/UKSH (Porträts Franke, Laudes), privat (Porträts Ludwig, Unterweger, Jabs), S. Klahn/Uni Kiel (Porträts Niemann Hundt), A. Karpf (Porträt Karpf), K. Mainka/UKSH) (Porträt Schulte), Studioline Photostudios (Porträt Emmert), Forschungszentrum Borstel (Porträt Merker); S. 15, 22: T. Böschen/Uni Kiel (Porträt Rosenstiel); S. 15, 63 C. Kloodt/Uni Kiel (Porträt Huber); S. 20, 37: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); S.22 LungenClinic Grosshansdorf (Porträt Rabe); S. 38-39: covid-monitor.de; S. 40, 41: A. Katalinic/Uni Lübeck (oben), E. Vogt/Uni Lübeck (unten); S. 57 Tim Jelonnek/Uni Lübeck (Porträt Hilgenfeld); S. 59: Dzmitry, Adobe Stock; S. 61: bit24, Adobe Stock; S. 62: F. Peter (Porträt Tautz), UKSH (Porträts Gläser, Stölz), S. Klahn/Uni Kiel (Porträt Bahmer); S. 62,63: privat (Porträt Aden).
Druck: G+D Grafik+Druck GmbH+Co. KG

Vervielfältigung und Nachdruck – auch auszugsweise – bedarf der schriftlichen Genehmigung der Geschäftsstelle des Herausgebers.

August 2021

Gefördert durch
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

Kontakt: Geschäftsstelle des Exzellenzclusters
„Precision Medicine in Chronic Inflammation" (PMI)
c/o Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Christian-Albrechts-Platz 4
24118 Kiel
Telefon: 0431 – 880 4850
office@precisionmedicine.de

@medinflame

Precision Medicine in Chronic Inflammation

www.precisionmedicine.de