

HIRI⁵

5 Jahre RNA-basierte
Infektionsforschung aus Würzburg



„WIR SIND VORREITER“

Interview mit HIRI-Direktor Jörg Vogel

WAS SIE WISSEN WOLLEN

11 Fun Facts über das HIRI

Aus dem Inhalt

4

Dinge verstehen

Warum entscheiden sich junge Menschen für eine Karriere in der Wissenschaft?

5

Ein gutes Bauchgefühl

Neue Wege zur Behandlung von Darminfektionen

Viralen Vermehrungstricks auf der Spur

Die Achillesferse von Viren

6

Auf der Suche nach Mustern

Die Kunst, komplexe Daten zu interpretieren

Impressum

Herausgeber: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH, Inhoffenstr. 7, 38124 Braunschweig

Vertretungsberechtigte Personen: Prof. Dr. Dirk Heinz, Wissenschaftlicher Geschäftsführer, Elisabeth Gerndt, komm. Administrative Geschäftsführerin

Chefredaktion dieser Ausgabe (V.i.S.d.P.): Dr. Britta Grigull

Redaktion: Sylke Kieliba, Luisa Macharowsky, Dr. Tim Schnyder, Dr. Anke Sparmann.

Redaktionsschluss: 30.03.2022

Erscheinungstermin: 07.05.2022

Titelgrafik: Sandy Westermann, SCIGRAPHIX

Umsetzung: MainKonzept, Berner Str. 2, 97084 Würzburg

Produktmanagement: Stefan Dietzer (Ltg.), Sarah Schneider, Selina Hofmann

Satz & Layout: Lisa-Maria Götz

Druck: Main-Post GmbH, Berner Str. 2, 97084 Würzburg

Ein besonderes Molekül: RNA

Ribonukleinsäure ist ein Tausendsassa. Zeit also, ihr endlich das Wort zu erteilen ... Von Britta Grigull

Guten Tag! Gestatten: Ribonukleinsäure. Aber sagen Sie ruhig RNA zu mir. Alle, die mich näher kennen, nennen mich so. Das Akronym RNA stammt aus dem Englischen und steht für ribonucleic acid. Ich bin ein fadenförmiges Molekül und bestehe aus den Nukleinbasen Adenin, Guanin, Cytosin und Uracil und einer Zucker-Phosphat-Verbindung.

Mich gibt es hunderttausendfach in den Zellen, aus denen Ihr Körper besteht. Und mit Verlaub: Ohne mich läuft bei Ihnen gar nichts. Sie brauchen mich, damit Ihr Körper überhaupt Zellen bilden kann. Denn ich helfe dabei, dass die genetischen Informationen aus Ihrem Erbgut in Proteine und damit in neue Zellen übersetzt werden. Ich fungiere gewissermaßen wie eine Bauleitung für Ihre körpereigenen Proteine. Und wenn ich so als Bauplan in Ihren Zellen unterwegs bin, nennt man mich auch Boten-RNA. Oder im Englischen messenger RNA, kurz: mRNA. Ich kann jedoch auch andere Funktionen haben und heiße dann auch anders – aber das würde an dieser Stelle zu weit führen.

„Ohne mich läuft bei Ihnen gar nichts.“

Bleiben wir also ruhig noch ein wenig bei mir als mRNA, denn so kennen mich inzwischen ja auch fast alle. Seit mehr als einem Jahr biete ich Ihnen meinen Dienst in Impfstoffen an. So kann ich Sie davor schützen, dass Sie bei einer Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 einen schweren Krankheitsverlauf erleiden.

Man hat mich als Bauleitung für ein bestimmtes Coronavirus-Molekül zum Impfstoff gemacht. Ein wirklich genialer Schachzug: Nachdem ich in Ihren Armmuskel injiziert werde, übernehmen Ihre Zellen. Sie produzieren anhand des gelieferten Bauplans das Spike-Protein von SARS-CoV-2. Und dieses charakteristische Eiweißmolekül wiederum erkennt Ihr Immunsystem als fremd. In der Folge rückt Ihre körpereigene Abwehr aus.

Bester Stürmer auf dem Feld

Im mRNA-Impfstoff Sorge ich also dafür, dass Ihr Immunsystem trainiert wird. Damit es bei einem tatsächlichen Kontakt mit dem Virus sofort angreift wie der beste Stürmer auf dem Feld. Wenn ich als mRNA meine Botschaft überbracht habe, werde ich nicht mehr benötigt. Ich bin ohnehin von Natur aus instabil und zerfällt schnell. Auch als Impfstoff bleibt von mir nichts mehr übrig. Sobald mein Bauplan abgelesen wurde, verschwinde ich wieder. Ihr Körper baut mich einfach ab.



Grafik: Sandy Westermann

Tumorzellen verraten sich durch ihre Oberfläche

Fragile Moleküle wie mich zu erforschen, ist nicht einfach. Aber es lohnt sich, wie die neuen Corona-Vakzine zeigen. Dass Letztere überhaupt so zügig auf den Markt gekommen sind, beruht auf jahrzehntelanger Grundlagenforschung. Dabei geht es nicht nur um Infektionen und wie sich Menschen künftig gegen Pandemien wappnen können. Die Wissenschaft untersucht in unzähligen Studien auch, wie ich bei genetischen Erkrankungen oder etwa Krebs helfen kann. Die Proteine auf der Oberfläche von Tumorzellen beispielsweise unterscheiden sich von denen auf gesunden Zellen. Damit Ihre Immunabwehr diese als fremd erkennt und bekämpft, könnte ich sie in Zukunft über eine Impfung trainieren.

Antibiotikaresistenzen: Die nächste globale Bedrohung

In Bakterien spiele ich eine bedeutende Rolle bei der Frage, wie man den zunehmenden Antibiotikaresistenzen wirksam begegnen kann.

Hier werde ich erforscht, denn ich bin ein möglicher Indikator dafür, warum Keime trotz medikamentöser Behandlung überleben. Bereits heute sterben weltweit circa eine Million Menschen pro Jahr an den Folgen einer Infektion durch multiresistente Erreger, weil ihnen herkömmliche Medikamente nicht mehr helfen. Im Jahr 2050 könnten es nach Schätzungen der Wissenschaft schon zehn Millionen Tote sein – wenn es nicht gelingt, neue Therapieansätze hervorzubringen.

Da ich ausgesprochen anpassungsfähig bin, sind in Zukunft noch viele klinische Einsatzgebiete denkbar. Sogar eine personalisierte Medizin, die Therapeutika auf Ihre individuellen Bedürfnisse anpasst, ist mit mir möglich. Und weil ich so großes Potenzial habe, gibt es in Würzburg eine Einrichtung, in der sich alles nur um mich dreht: das Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI). Im Mai 2022 feiert das HIRI seinen fünften Geburtstag. Chapeau – und happy birthday!

„Wir sind Vorreiter“

Jörg Vogel ist Direktor des Würzburger Helmholtz-Instituts, privat liebt der Biochemiker das Reisen, zeitgenössische Literatur, Kanufahren auf dem Main und die Zeit mit seiner Familie. Ein Interview. Das Gespräch führte Britta Grigull

Bayern oder Berlin?

Jörg Vogel: (Lacht) Frrrrongen! – Sicher, ich habe zuvor in Berlin sowie in Jerusalem, London und Uppsala studiert und geforscht. Doch nach inzwischen mehr als zehn Jahren in Würzburg fühle ich mich hier heimisch. Und ich habe auch beruflich meine Heimat gefunden – immerhin konnte ich hier die weltweit erste Einrichtung mitbegründen, die die RNA-Forschung mit der Infektionsbiologie vereint ...

... das Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung oder kurz: HIRI.

Genau. 2009 kam ich hierher, um die Leitung des Instituts für Molekulare Infektionsbiologie an der Julius-Maximilians-Universität (JMU) zu übernehmen. Würzburg ist ein starker Forschungsstandort, und gerade im medizinischen Bereich ergeben sich etwa mit dem Uniklinikum hervorragende Synergien. 2017 konnten wir dann nach einem harten Wettbewerbsverfahren das HIRI als Joint Venture des Braunschweiger Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) und der hiesigen Universität gründen. Wir wollen innovative therapeutische Ansätze entwickeln, um Infektionskrankheiten besser diagnostizieren und behandeln zu können. Der Medizin-Campus Würzburg ist damit exzellent aufgestellt: Gemeinsam können wir von den Grundlagen der RNA-Forschung über den Kliniksektor bis zur medizinischen Anwendung das volle Spektrum komplementärer Spitzenforschung abbilden.

Welchen Anteil hat das HIRI an der Erforschung des Pandemievirus SARS-CoV-2?

Unsere Wissenschaftler haben zu Beginn der Pandemie sofort begonnen, Infektionsprozess und Krankheitsverlauf zu erforschen. Wir haben zu einem besseren Verständnis davon beigetragen, wie das Virus mit den menschlichen Zellen interagiert und was mögliche Therapieansätze sein könnten. Wichtig war und ist bei alledem, dass unser Institut national und international vernetzt mit anderen Einrichtungen zusammenarbeitet. Nur so können für die medizinischen Herausforderungen unserer Zeit Lösungen gefunden werden. Ebenfalls zentral ist die Frage der Forschungsförderung. Das HIRI wirbt erfolgreich Drittmittel ein, so auch zur weiteren Arbeit an SARS-CoV-2. Das ermöglicht es uns, auf höchstem Niveau zu forschen. Und unser Institutsneubau mit eigenen Laboren, der demnächst auf dem Medizin-Campus entsteht, wird dafür besonders wichtig sein: Wir haben einfach jetzt schon zu wenig Platz.

Sie forschen auch im Zusammenhang mit Krebs. Was hat das mit Infektionen zu tun? Es gibt verschiedene Erreger, die ursächlich für die Entstehung von Krebs sind. Andere unterstützen den Verlauf – wie etwa das

Fusobakterium, mit dem sich mein Labor beschäftigt. Fusobakterien gehören zur normalen Mundflora des Menschen. Aber sie werden verstärkt auch auf Karzinomen in Darm oder Brust gefunden, wo sie das Krebswachstum fördern und die Behandlung erschweren. Wenn wir die molekularen Wechselwirkungen zwischen Erreger und befallener Wirtszelle entschlüsseln – und wir sind auch technologisch Vorreiter, um das auf Ebene einzelner Zellen zu untersuchen – dann können wir passgenaue Therapeutika entwickeln.

Stichwort passgenau: Die Zukunft liegt in der Präzisions- beziehungsweise personalisierten Medizin. Was verbirgt sich dahinter?

Die mRNA-Impfung gegen COVID-19 zeigt ganz deutlich, wie Wirkstoffe mit Ribonukleinsäuren, also RNA, sehr schnell entwickelt und spezifisch angepasst werden können. Diese Anpassungsfähigkeit wollen wir uns zunutze machen, um beispielsweise Krebs und seltene genetische Erkrankungen gezielt behandeln oder gar heilen zu können. Wir wollen Krankheiten aufspüren und ihnen entgegenwirken, bevor sie symptomatisch werden.

Antibiotikaresistenzen sind eine weitere Herausforderung der Infektionsmedizin. Hilft die RNA-Forschung auch hier?

Wir brauchen tatsächlich dringend neue Wirkstoffklassen, weil herkömmliche Medikamente gegen multiresistente Keime oft nicht mehr helfen. Um zu verstehen, welche Schlupflöcher die Erreger nutzen, untersuchen wir deren RNA. Und wir entwickeln neuartige, programmierbare Antibiotika auf RNA-Basis.

Sie sagten, am HIRI seien Sie auch technologisch Vorreiter: Wie kann Infektionsforschung zu neuen Technologien führen? Im vergangenen Jahr wurde am HIRI in Kooperation mit der Universität beispielsweise LEOPARD entwickelt, eine neue Diagnostikplattform. Die Technologie macht sich Erkenntnisse aus der Erforschung bakterieller Immunsysteme zunutze. Im Gegensatz zu herkömmlichen PCR-Tests ermöglicht es LEOPARD, dass Sie mit einer Probe nicht nur feststellen, ob Sie mit einem harmlosen Erkältungsvirus oder SARS-CoV-2 infiziert sind, sondern Sie können auch sehen, um welche Virusvariante es sich handelt. Diese Technologie wurde zum Patent angemeldet und soll jetzt zur Marktreife geführt werden. LEOPARD ist ein hervorragendes Beispiel für den Erfolg der sogenannten translationalen Forschung in Würzburg: von den Grundlagen direkt in die Anwendung.



Prof. Dr. Jörg Vogel

Beruf: Biochemiker

Stationen: Cottbus, Berlin, London, Jerusalem, Uppsala, Würzburg

Lorbeeren: Leibniz-Preisträger. Einer der meistzitierten Wissenschaftler seines Gebiets

Lieblingsort in Würzburg: Valentino Café (sollte 24/7 aufhaben)

Wenn ich abschalten will: Verbringe ich Zeit mit meiner Familie. Ich reise auch gern, fahre Kanu auf dem Main oder lese gern Zeitgenössisches.

Darauf freue ich mich in 2022: Auf einen Sommer (weitgehend) ohne Sitzungen und Gremienarbeit

Nicht nur Ergebnisse liefern, sondern Dinge verstehen

Warum entscheiden sich junge Menschen für eine Karriere in der Wissenschaft und für den Forschungsstandort Würzburg? **Von Sylke Kieliba**



„
Obwohl ich so weit
weg war, hatte ich
gleich das Gefühl, dazuzugehören.“

Yuanjie Wei

Yuanjie Wei ist im Nordosten Chinas aufgewachsen und forscht seit Juli 2020 als Doktorandin am Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI). „Ich habe Biologie studiert, liebe aber auch Mathematik, Programmieren und Computerspiele“, so Wei. Am HIRI in der Gruppe von Mathias Munschauer kann sie all diese Interessen verbinden. Das Team kombiniert Technologien aus den Bereichen Biochemie, Genomik, Molekularbiologie und Bioinformatik. „Als ich im Internet über die Arbeit der Munschauer-Gruppe gelesen habe, wusste ich: Hier will ich arbeiten.“ Die Bewerbungsgespräche führte sie per Videokonferenz von China aus. „Nachdem klar war, dass ich anfangen werde, wurde ich zu einer Videokonferenz mit dem gesamten Team eingeladen. Obwohl ich so weit weg war, hatte ich gleich das Gefühl, dazuzugehören. Das hat mir sehr gefallen“, so Wei.

wurde sie zur „Biologie-Olympiade“ geschickt. „Da wusste ich, dass ich es sicher schaffen kann“, so Achmedov.

Wie wichtig die Rolle der Lehrer ist, bestätigt Milan Gerovac. „Ich hatte einen sehr engagierten Chemielehrer. Wir durften in kleinen Gruppen praxisnahe Projekte bearbeiten, die schon ins Molekularbiologische gingen. Mich hat damals schon fasziniert, an Dingen zu arbeiten, die man nicht sehen kann.“ Sein Lehrer habe auch Besuche beim Krebsforschungszentrum in Heidelberg organisiert. „Dadurch konnte ich mir ein Bild machen, wie der Arbeitsplatz eines Wissenschaftlers tatsächlich aussieht.“

Kitaplätze schwer zu finden

Nach seiner Promotion kam Gerovac 2018 an die Uni Würzburg und arbeitet jetzt auch am HIRI. In Würzburg schätzt er die kurzen Wege und das kulturelle Leben. „Allerdings war es schwierig, einen Kitaplatz zu organisieren. Hier sehe ich klar Optimierungsbedarf“, meint Gerovac. Die Wissenschaft sei geprägt vom starken globalen Wettbewerb; Forschende müssten ihre Ergebnisse zügig veröffentlichen. Es könne schnell belastend werden, wenn man – der Kinder wegen – seine Forschung ein paar Jahre auf Eis legen müsse.

Im Aufbruch

Am HIRI begeistere ihn, dass die Wissenschaft im Aufbruch begriffen sei. „Wir haben schon vieles verstanden in der RNA-Forschung, aber jetzt wird klar, welche Größenordnung das hat“, so der Wissenschaftler. Bisher habe man auf die offensichtlichen Dinge geschaut. Jetzt gehe es darum, im nächsten Schritt die Zusammenhänge global zu erkennen.

„Wir müssen immer mehr in Netzwerken denken. Da sehe ich viel Potenzial.“ In Verbindung mit anderen Bereichen wie der Informationstechnologie habe man Werkzeuge an die Hand bekommen, diese Komplexität besser zu verstehen. „Wir machen modernste, zukunftsweisende Forschung. Es geht nicht nur darum, Ergebnisse zu liefern, sondern darum, Dinge zu verstehen, die vielleicht erst in 20 oder 30 Jahren relevant werden“, so Gerovac.



„
Ich habe mich in die
Stadt verliebt.“

Tanja Achmedov

Manchmal nur Zufall

Aber auch andere Wege führen ans HIRI, so wie der von Tanja Achmedov. Die Technische Assistentin (TA) kam vor zwanzig Jahren aus Kasachstan nach Deutschland. In Kasachstan hatte sie Biologie studiert und vier Jahre als Lehrerin gearbeitet. Dass sie in Würzburg gelandet ist, sei Zufall, ein glücklicher Zufall sogar. „Ich habe mich in die Stadt verliebt“, schwärmt Achmedov. „Das viele Grün mitten in der Stadt, die Natur, die hügelige Landschaft drum herum, so etwas gibt es in Kasachstan nicht so häufig.“ Glück hatte sie auch bei der Arbeitssuche: „Mein erstes und einziges Interview in Deutschland habe ich mit Jörg Vogel geführt, und er hat mir die Stelle angeboten.“

Dynamisches Wachstum

2018 wechselte Achmedov von der Universität Würzburg ans HIRI. Bei Chase Beisel startete sie im Team mit drei Mitarbeitern. Heute koordiniert sie das Labor für 25 Wissenschaftler:innen. Auch wenn der Organisationsaufwand rasant gestiegen ist, gibt die engagierte TA einige Laborarbeiten nicht aus der Hand. So produziert sie selbst die Reagenzien für ihre Gruppe, die sonst gekauft werden müssten.

Lehrer:innen haben entscheidende Rolle

Ihre Liebe zur Biologie wurde in der Schule geweckt. „Ich hatte eine Lehrerin, die an mich glaubte und mich ermutigte.“ Und obwohl sie nicht in allen Fächern sehr gut gewesen sei,

„
Wir müssen
mehr
in Netzwerken
denken.“

Milan Gerovac



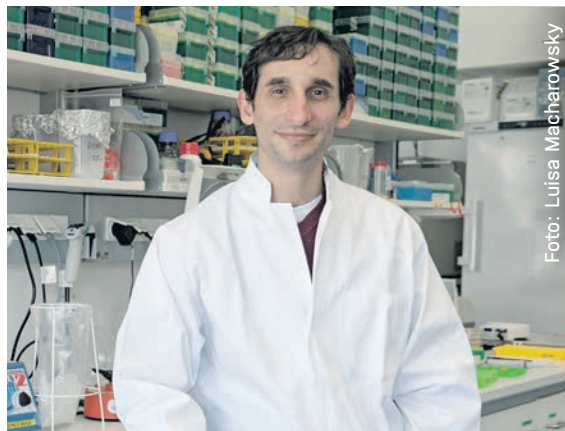
Ein Tag im Leben des Tüftlers

RNA-Experte Chase Beisel entwickelt neue Technologien

Von Luisa Macharowsky

Es ist sechs Uhr morgens. Während andere noch schlafen, ist Chase Beisel schon hellwach. Der Morgen steht für den HIRI-Abteilungsleiter ganz im Zeichen der Familie. Nachdem der Familienvater gemeinsam mit seiner Frau seine drei Töchter für die Schule vorbereitet hat, schwingt er sich gegen Viertel nach Sieben auf sein Rad. Es geht zum Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) auf dem Medizin-Campus Würzburg.

Seit Anfang 2018 leitet der US-Amerikaner dort die Forschungsgruppe „Synthetische RNA-Biologie“. Dafür hat er die Metropolregion Raleigh in North Carolina, USA, gegen das beschauliche Franken getauscht. Eine gute Entscheidung, wie er findet: „Würzburg mit dem Main und seinen Sehenswürdigkeiten ist großartig. Obwohl die Stadt nicht die größte ist, ist sie ein prominenter Ort auf der Landkarte mit viel Tourismus. Wir



Der CRISPR-Tüftler Chase Beisel forscht an neuen Technologien zur Diagnose und Behandlung von Infektionen.

genießen die Vorzüge einer Großstadt, ohne von vielen Menschen umgeben zu sein“, beschreibt er seine Wahlheimat. „Und Würzburg ist gut angebunden. Eineinhalb Stunden Zugfahrt, und schon kann ich fast überall hinfliegen“ – ein großer Vorzug für den international ausgewiesenen Wissenschaftler.

Im HIRI angekommen, verschlügt es ihn zunächst an seinen Schreibtisch, wo er fast seinen ganzen Arbeitstag verbringt. „Ob Gespräche mit Studierenden, Kooperationspartnern oder eigene Präsentationen: Über den ganzen Tag verstreut habe ich viele Online-Meetings und sitze einige Zeit vor dem Bildschirm“, erklärt der Wissenschaftler. Ansonsten füllen Treffen in Präsenz die Lücken des bereits sehr vollen Terminkalenders. Beisel schätzt den engen Austausch und die kurzen Wege am Institut: „Ich forsche lieber im Team als alleine. Das HIRI bietet dafür wahrscheinlich das beste Umfeld, das ich mir vorstellen kann.“

Zwischen den Meetings stattet Beisel seiner Arbeitsgruppe im Labor einen Besuch ab. In seiner Forschung hat sich der Chemieingenieur der Genschere CRISPR verschrieben. „CRISPR ist wie Science-Fiction, die plötzlich Realität geworden ist. Dabei wurde CRISPR nicht in einem Labor entwickelt, sondern in der Natur entdeckt. CRISPR-Cas ist ein Immunsystem von Bakterien. Allein die Art und Weise, wie sich das System Infektionen merkt und Erreger wiedererkennt, ist faszinierend“, schwärmt er von CRISPR-Cas, dessen funktionelle Vielfalt er am

HIRI erforscht. Das Ziel: neue Technologien zur Diagnose und Behandlung von Infektionen entwickeln. Eine dieser Technologien ist LEOPARD. Das CRISPR-basierte Verfahren kann mehrere krankheitsbezogene Merkmale in nur einem Test nachweisen – anders als etwa der PCR-Test, der sich auf ein einziges beschränkt. „Die Chancen stehen gut, dass CRISPR zum Beispiel irgendwann PCR-Tests ablösen wird, denn es ist genauer und schneller“, so der Gruppenleiter.

Doch eine Forscherkarriere hatte Beisel nicht immervor Augen: „Architekt, Künstler, Musiker – ich hatte viel in Betracht gezogen. Dass ich in der Forschung lande, war unerwartet, aber das Beste, was mir passieren konnte.“ Sein künstlerisches Talent lebt Beisel weiterhin aus: nämlich beim Erstellen von Illustrationen für wissenschaftliche Publikationen.

Nach seinem Arbeitstag am HIRI steigt Beisel wieder auf das Rad. Ein weiterer Vorteil, den Würzburg bietet. „Ich konnte seit meiner Postdoc-Zeit nicht mehr mit dem Rad zur Arbeit pendeln“, bemerkt er. Zuhause stehen dann oft schon die nächsten Meetings an – denn wegen der Zeitverschiebung beginnt der Tag jenseits des Atlantiks gerade erst.

CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) sind sich wiederholende Sequenzen im genetischen Code bestimmter Mikroorganismen.

CRISPR-Cas ist ein bakterielles Immunsystem, das sich als gentechnisches Werkzeug eignet. Die CRISPR-RNA des Bakteriums zeigt, wo das Enzym Cas fremdes Genmaterial schneiden soll.

Synthetische Biologie ist ein multidisziplinäres Forschungsgebiet, in dem biologische Systeme so angepasst werden, dass sie neue Eigenschaften haben.



Grafik: Sandy Westermann

Viralen Vermehrungstricks auf der Spur

Neva Caliskan und die Achillesferse der Viren

Von Tim Schnyder

„Mein Team und ich wollen eine Achillesferse viraler Krankheitserreger als Angriffspunkt für neue Medikamente ausnutzen“, sagt Neva Caliskan selbstbewusst, wenn man sie nach ihren wissenschaftlichen Zielen fragt. Viren haben es der in der Türkei aufgewachsenen Wissenschaftlerin seit jeher angetan, haben sie doch bemerkenswerte Tricks entwickelt, um sich im infi-



Neva Caliskan

zierten Wirt zu vermehren. „Viren wie SARS-CoV-2 sind extrem klein und bieten in ihrem Inneren kaum Platz – nicht einmal für ihr eigenes Erbgut“, erklärt Caliskan. Gleichzeitig gilt in der Molekularbiologie: „Ein Gen kodiert für ein Protein.“ Bei einigen Viren ist das aufgrund des Platzmangels aber anders. Hier kann ein Gen den Bauplan für zwei oder mehr Proteine bereitstellen.

Dieses Phänomen schaut sich das Caliskan-Team deswegen ganz genau an. Um herauszufinden, welches Viren-Gen wann und wie abgelesen wird, bedarf es neuester Techniken, zum Beispiel sogenannter molekularer Pinzetten. Zwischen diese lässt sich das Erbgut quasi einspannen und untersuchen. Die Nutzung solcher Methoden an der Schnittstelle zwischen Biologie und Physik lassen Caliskans Augen leuchten, die Begeisterung ist ihr ins Gesicht geschrieben: „Bindet eine Substanz an das Viren-Erbgut und verändert seine Struktur, so können wir das mit unseren winzigen Pinzetten messen. Dies gibt uns Aufschluss, ob die Substanz das Ablesen der viralen Erbinfor-

mation behindern oder sogar blockieren kann und damit als mögliches Medikament taugen könnte.“

Aber nicht nur die Wissenschaft lässt ihr Herz höherschlagen, ist sie doch glücklich verheiratet und hat zwei Kinder. Nicht selten wird Neva Caliskan daher gefragt, wie sie Forschung und Familie unter einen Hut bringt. Der Clou sei, sich den Herausforderungen zu stellen, sagt sie: „Klar macht man nicht mal eben Karriere in der Wissenschaft, zieht Kinder auf und führt ein ausgeglichenes Familienleben. Aber ich mache alles mit Leidenschaft – und dann ist es eigentlich ganz einfach.“

Ein gutes Bauchgefühl

Alexander Westermann will neue Wege zur Behandlung und Prävention von Darminfektionen entdecken

Von Anke Sparmann

Eine ausgewogene Darmflora ist für das menschliche Wohlbefinden unabdingbar – das weiß jeder, bei dem es öfter mal im Bauch grummelt. Alexander Westermann und sein Team erforschen, was dem zugrunde liegt: die komplexen Interaktionen zwischen Mikroben, die den menschlichen Darm besiedeln, und eindringenden Krankheitserregern. Westermann erklärt: „Normalerweise hält unsere Darmmikrobiota Erreger in Schach. Doch wenn das natürliche Gleichgewicht gestört ist, zum Beispiel nach einer Antibiotikabehandlung, können sich schädliche Keime vermehren und Krankheiten hervorrufen.“ Ein gutes Beispiel ist das Bakterium *Bacteroides thetaiotaomicron*. Als eines der häufigsten Bakterien im menschlichen Körper gehört es zur natürlichen Darmflora. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Nahrungs-

aufnahme, aber es beeinflusst auch den Ausgang von Salmonellen- und Clostridien-Infektionen.“ Hintergründe zwischen diesen Wechselwirkungen faszinieren Westermann.

„Meine Antriebsfeder ist, das Unerwartete zu entdecken.“

Seit seiner Studienzeit steht er im Bann der RNA, und seine Doktor-



Alexander Westermann

arbeit hat ihn dann in die Infektionsbiologie geführt. Damals entdeckte er, dass kurze Nukleinsäuremoleküle, sogenannte small RNAs, eine entscheidende Rolle für die Infektion von menschlichen Körperzellen mit Salmonellen spielen. Jetzt, als Leiter seines eigenen Labors, führt er diese Forschungen zusammen mit seinem Team fort. Gefragt, was Westermann an seiner Arbeit fasziniert, sagt er: „Meine Antriebsfeder ist, das Unerwartete zu entdecken.“

Foto: Luisa Macharowsky

Verstecke der Erreger ausfindig machen

Emmanuel Saliba hat einzelne Zellen im Visier

Von Tim Schnyder

Wer Emmanuel Saliba für ein erstes Gespräch trifft, der denkt es gleich: Das muss er sein, der Prototyp eines Bonvivants, dem das Savoir-vivre auf den Leib geschneidert ist. Nach kurzer Zeit zeigt sich indes nicht bloß der freundliche Franzose, sondern auch ein leidenschaftlicher Wissenschaftler mit messerscharfem Verstand. „Wir suchen die Bösewichte“, antwortet er lapidar auf die Frage, zu welchem Thema er forscht.

Sein Labor bedient sich der sogenannten Einzelzellanalyse, um die Verstecke von Erregern im menschlichen Körper ausfindig zu machen.

Oft reichen schon wenige Bakterien oder Viren, um eine langwierige Infektionskrankheit auszulösen. Saliba macht das am Beispiel von Salmonellen fest: „Einige Bakterien können sich innerhalb unserer eigenen Immunzellen verstecken und dort unbemerkt eine Antibiotikatherapie überstehen. Später kann die Erkrankung dann wieder ausbrechen.“ Dies ist ein gängiges Problem bei chronischen Infektionen,



Emmanuel Saliba

die weltweit Millionen von Menschen heimsuchen. Wer für diese Krankheiten neue Medikamente entwickeln will, muss zunächst der einzelnen resistenten Erreger habhaft werden. Die Methoden, die das Labor von Emmanuel Saliba entwickelt, können helfen.

Im schnellebigen Gespräch mit Saliba über seine Forschung wechseln ständig die Themen. Er redet begeistert über Salmonellen,

Infektionen bei Fledermäusen, Blutkrebs und landet am Ende bei dem Thema, das ihn in den vergangenen zwei Jahren am meisten beschäftigt hat: COVID-19. „Die Einzelzellanalyse hat uns geholfen, besser zu verstehen, warum manche Patienten sterbenskrank werden und andere nicht. So können wir diese komplexe Krankheit Stück für Stück entschlüsseln. Das könnte in Zukunft zu neuen Behandlungsoptionen führen“, sagt Saliba hoffnungsvoll und wendet sich ab, da das Telefon klingelt; eine neue Kooperationsanfrage aus dem Universitätsklinikum wartet.

Foto: Luisa Macharowsky

”

Nachdem ich zum ersten Mal ein molekularbiologisches Labor von innen gesehen hatte, hat mich das nicht wieder losgelassen.

Wie man Infektionen kartografiert

Mathias Munschauer erforscht das Zusammenspiel von Wirt und Virus

Von Luisa Macharowsky

Als angehender Abiturient wollte Mathias Munschauer noch Pilot werden, doch dann kam die Biotechnologie in sein (Berufs-)Leben. „Nachdem ich zum ersten Mal ein molekularbiologisches Labor von innen gesehen hatte, hat mich das nicht wieder losgelassen“, erinnert sich der HIRI-Nachwuchsgruppenleiter.

Mittlerweile verbringt er als junger Forscher viel Zeit in seinem eigenen Labor. Am HIRI untersucht Munschauer das Zusammenspiel von Wirt und Virus: „Uns interessiert, wie virale RNAs während einer Infektion mit den Faktoren der Wirtszelle wechselwirken.“

Eine menschliche Zelle besitzt beinahe 2000 Proteine, die RNA binden und ihre Funktion steuern. Wenn plötzlich eine virale RNA auftaucht, wird auch sie von gewissen Proteinen erkannt, gebunden und gesteuert. Munschauer will diese Interaktionen entschlüsseln. Sein Ziel: das Erstellen von hochauflösenden Übersichtskarten als Grundlage für neue Behandlungsmög-



Mathias Munschauer

Foto: Britta Grigull

lichkeiten von Krankheiten – auch für das Virus, das die Welt seit mehr als zwei Jahren beschäftigt, SARS-CoV-2.

Für dieses Coronavirus hat er gleich zu Anfang der Pandemie einen umfassenden Atlas erstellt: „Trotz großer Konkurrenz ist es uns als erstes Labor weltweit gelungen, die Wechselwirkungen der RNA von SARS-CoV-2 mit den Proteinen menschlicher Zellen zu erfassen. Das war nicht nur für uns als Nachwuchsgruppe, sondern für das gesamte Institut ein riesiger Erfolg.“

Der Blick in den viralen Baukasten

Redmond Smyth will herausfinden, wie RNA-Viren sich vermehren und entwickeln

Von Anke Sparmann



Redmond Smyth

pert haben, aus verschiedenen Einzelteilen Viruspartikel, in die sie ihr eigenes Erbgut verpacken, um so die nächste Zelle anzugreifen.

Je mehr man von diesem Vorgang versteht, desto eher kann man eingreifen und weitere Infektionen unterbinden. Deshalb entwickeln Smyth und seine Forschungsgruppe neue Methoden, mit denen sie die Architektur des Viren-Genoms und ihre Funktionen während des viralen Lebenszyklus analysieren können. Die Struktur der RNA spielt dabei eine ganz entscheidende Rolle. „Unser Ziel ist es, diese Prozesse auf molekularer Ebene zu verstehen und beeinflussen zu können, damit wir Pandemien künftig besser und schneller begegnen“, so Smyth.

”

RNA-Viren ähneln LEGO-Spielern, die aus einfachen Klötzchen komplizierte Strukturen bauen.

Nicht erst seit Beginn der COVID-19-Pandemie sind RNA-Viren als Erreger neuer Infektionskrankheiten berühmt und berüchtigt. Weitere prominente Beispiele sind HIV, das Virus, das die Immunschwächekrankheit AIDS verursacht, und Influenzaviren, die Grippe hervorrufen. Redmond Smyth und sein Team erforschen, wie diese Viren, deren Erbgut aus RNA besteht, sich vermehren, entwickeln und ausbreiten. Smyth vergleicht RNA-Viren mit LEGO-Spielern, die aus einfachen Klötzchen komplizierte Strukturen bauen. So bilden auch Viren, nachdem sie menschliche Zellen ge-

Auf der Suche nach Mustern

Lars Barquist versteht die Kunst, komplexe Daten zu interpretieren

Von Anke Sparmann

Die Forschung am HIRI schafft ungeheure Datensätze zu Krankheitserregern und ihren Wechselwirkungen mit dem menschlichen Körper. Doch die Interpretation dieser Daten stellt Wissenschaftler:innen vor große Herausforderungen. Denn die Datenkomplexität ist zu groß, als dass Zusammenhänge leicht erkannt und verstanden werden können. Hier kommen Lars Barquist und sein Labor ins Spiel. Die Bioinformatiker entwickeln neue Methoden zur Datenanalyse und -visualisierung, oft basierend auf

computergestützten Technologien wie maschinellem Lernen. Dabei bauen Algorithmen ein Modell, das Muster und Gesetzmäßigkeiten in den Daten erkennt.

Solche Arten der Analyse machen es möglich, Krankheitserreger zu klassifizieren, um frühzeitig zu erkennen, ob neue Keime gefährliche Infektionen hervorrufen werden. „So können wir herausfinden, welche genetischen Veränderungen Krankheitserreger dazu bringen, eine lebensbedrohliche Krankheit statt eines eher harmlosen Infektes zu verursachen. Diese Erkenntnisse können auch dazu beitragen, in Zukunft effektivere Behandlungen zu entwickeln“, erläutert Barquist.

Wie vielseitig die Erfahrung und das Wissen sind, die seine Gruppe hier anwendet, wird bei einem Blick auf Barquists Team deutlich. Es umfasst acht Forschende mit sehr unterschiedlichem Hintergrund, von theoretischer Teilchenphysik bis hin zur Astronomie; aber natürlich sind auch Biologen dabei. Zusammen mit anderen HIRI-Forschungsgruppen arbeitet das Team unermüdlich an der Weiterentwicklung zukunftsweisender Verfahren zur digitalen Infektionsbekämpfung.



Grafik: Sandy Westermann



Gut eingespielt: das Admin-Team am Würzburger Helmholtz-Institut (HIRI).

Hinter den Kulissen der Wissenschaft

Warum offene Türen und kurze Wege unentbehrlich sind

Von Luisa Macharowsky

Wer Alice Hohn fragt, was Forschende brauchen, um arbeiten zu können, bekommt eine kurze, aber bestimmte Antwort: „Genügend Platz“, bemerkt die Verwaltungsleiterin im Scherz, allerdings mit einem Fünkchen Wahrheit. Momentan ist das Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) noch in den Räumlichkeiten der Universität untergebracht. Doch so langsam werde es eng, das Institut platze bald aus allen Nähten, so Hohn.

Das HIRI hat sich seit seiner Gründung enorm vergrößert. Waren zum Start zwölf Menschen am Institut beschäftigt, sind es nunmehr mehr als 100. Den Neubau, der bis 2026 in direkter Nachbarschaft auf dem Medizin-Campus entstehen soll, erwarten alle sehnsüchtig. Auf rund 4.200 Quadratmetern bietet er eine moderne Infrastruktur mit Laboren, Seminar- und Besprechungsräumen sowie offenen Kommunikations- und Arbeitsbereichen für den wissenschaftlichen Austausch. „Natürlich braucht exzellente Forschung eine gut funktionierende

Verwaltung“, so Alice Hohn. „Hinter den Kulissen sorgen wir dafür, dass alles geräusch- und reibungslos abläuft. Damit unsere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler das tun können, wofür sie wirklich brennen: nämlich forschen.“

„Damit unsere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler das tun können, wofür sie wirklich brennen: nämlich forschen.“

Von allgemeiner Administration über Pressearbeit, IT und Haustechnik bis hin zum Forschungs- und Labormanagement – die HIRI-Verwaltung ist ein echter Allrounder. Dabei ganz wichtig: flexibel sein und schnell agieren. So kann es auch einmal sein, dass das Team mit Rat und Tat zur Seite steht, wenn es darum geht, Behördengän-

ge vorzubereiten, Kinderbetreuung zu organisieren oder eine Wohnung zu finden.

Bittet man Alice Hohn darum, den „HIRI-Spirit“ in wenigen Worten zu beschreiben, sagt sie: „Wir legen eine ausgeprägte Anpackmentalität an den Tag und sind ein kleines, aber perfekt eingespieltes Team aus Jung und Alt.“ Denn das HIRI bildet nicht nur Nachwuchs in der Forschung aus, sondern mittlerweile auch eine Fachinformatikerin. Wer nach der Schule nicht direkt in Ausbildung oder Studium einsteigen will, kann außerdem am HIRI ein Freiwilliges Soziales Jahr in der Wissenschaft absolvieren und dabei in Verwaltung, Labor und Pressearbeit unterstützen.

Im HIRI greifen Forschung und Administration wie ein Rad ins andere. Und das auch wegen der stets offenen Türen und der kurzen Wege, wenn auch nicht im wahrsten Sinne des Wortes: Der Gang, auf dem (fast) alle arbeiten, ist 160 Meter lang. Abhilfe schafft der HIRI-Tretroller – und der zieht natürlich mit in den Neubau.

Follow us:

 @Helmholtz_HIRI



Arbeiten am HIRI?
Scan me!

www.helmholtz-hiri.de

Von Würzburg in die Welt

Was das HIRI auszeichnet

Von Tim Schnyder

Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) – in diesem Namen stecken gleich mehrere Hinweise, warum sich die Einrichtung mit den besten der Welt messen kann: Zum einen gehört das HIRI zur Helmholtz-Gemeinschaft und ist somit Teil eines deutschlandweiten Netzwerks erstklassiger Forschungseinrichtungen. Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig ist das Mutterzentrum des HIRI; und beide Einrichtungen haben in der aktuellen Pandemie maßgeblich zum Verständnis von COVID-19 und zum gesellschaftlichen Diskurs beigetragen. Zum anderen besetzt das HIRI mit seiner Arbeit an der Schnittstelle zwischen RNA- und

Infektionsbiologie ein einzigartiges Forschungsfeld. Dieser Kombination hatte sich bislang niemand angenommen, und spätestens als SARS-CoV-2 die Gesundheit aller bedrohte, wurde die Würzburger Forschung in den weltweiten Fokus gerückt.

Auch vor Ort in Würzburg ist das HIRI bestens vernetzt, war es doch erklärtes Ziel, die Helmholtz-Gemeinschaft über ihre Institute besser an die deutschen Top-Universitäten anzubinden. Im Falle des HIRI hat sich das allemal gelohnt, da seit Institutsgründung wissenschaftliche Kooperationen unter anderem mit der Virologie, Mikrobiologie, Biochemie und Onko-

logie der Julius-Maximilians-Universität (JMU) aufgebaut werden konnten. Und neuerdings ist eine JMU-Arbeitsgruppe mit dem HIRI assoziiert, die sich unter Leitung von Juniorprofessorin Franziska Faber gefährlichen Krankheitserregern widmet.

Die „Währung“ der Forschung

Der Erfolg des HIRI lässt sich an wissenschaftlichen Publikationen bemessen, eine Art „Währung“ in der Forschung. Allein in den vergangenen zwei Jahren hat das HIRI mehr als 120 Arbeiten publiziert. Gemessen an der Größe des Instituts ist das ein fantastischer Wert. Und nicht nur die Quantität, sondern auch die Quali-

tät stimmt: Einige dieser Publikationen wurden in den weltbesten Fachzeitschriften wie „Nature“, „Science“ oder „Cell“ veröffentlicht.

In den zurückliegenden fünf Jahren hat sich ein regelrechter „HIRI-Spirit“ gebildet, der alle Forschenden in ihrem Streben nach wissenschaftlicher Exzellenz verbindet. Und da es bei mehr als 100 Mitarbeiter:innen aus 23 Nationen international zugeht, wirkt sich dieser Geist nicht nur stimulierend auf die Forschung in Würzburg aus. Das HIRI hat sich in kurzer Zeit einen Namen gemacht und eine Strahlkraft entwickelt, die weltweit wahrgenommen wird.

Was Sie schon immer wissen wollten

11 Fun Facts über das Würzburger Helmholtz-Institut (HIRI)

Am HIRI geht es mit Temperaturunterschieden von **bis zu 317 °C**

extrem heiß und kalt daher: Beim Autoklavieren, einer Form der Dampfsterilisation, werden 121°C erreicht, flüssiger Stickstoff ist -196°C kalt.

12 Prozent

Nachhaltig unterwegs: Der Großteil der HIRIs fährt mit dem Rad, den öffentlichen Verkehrsmitteln oder geht zu Fuß zur Arbeit. Nur 12 Prozent sind auf das Auto angewiesen.

Matthias

Am HIRI gibt es ein Dienst-E-Bike namens Matthias. Den Namen haben die HIRIs per Abstimmung ausgewählt.

Traditionen

Chinesisches oder persisches Neujahr, Diwali, orthodoxes Ostern, St. Patrick's Day: Die HIRIs stammen aus aller Welt, bringen ihre Bräuche und Traditionen – auch gerne in Form von Speisen – mit ans Institut und teilen sie mit ihren Kolleg:innen.

Am HIRI wird noch fleißig **„gefaxt“**.

Allerdings ist nicht das Telefax gemeint, sondern die Analysemethode FACS zum Sortieren von Zellen.

14 Babys

von HIRIs erblickten seit der Institutsgründung im Jahr 2017 das Licht der Welt.

Mehr als 200

Publikationen haben die HIRI-Wissenschaftler:innen seit der Institutsgründung vor fünf Jahren veröffentlicht.

12 km/h

Am HIRI gibt es einen Scooter, um lange Wege abzukürzen. Der Roller kann auf den Gängen des Instituts bis zu 12 Kilometer pro Stunde schnell werden.



Leidenschaft

Fußball spielen, Musik machen, 3D drucken, Frisbee spielen, beim Residenzlauf mitmachen oder „Bier um Vier“ – die HIRIs teilen nicht nur ihre Leidenschaft für die Forschung an der Schnittstelle von RNA und Infektionen, sondern sie verbringen auch gerne ihre Freizeit gemeinsam.

6 cm x 7 mm

groß ist das kleinste Gerät im Labor: die Impfföse. Sie wird auf einen Impfösenhalter gesetzt, über einer Flamme ausgeglüht, und danach lässt man sie abkühlen. Das Ergebnis: eine sterile Öse. Diese taucht man in Bakterien-suspensionen und streicht sie auf Agarplatten aus, um Kulturen wachsen zu lassen.

Aus 23 Ländern

kommen die HIRIs: Deutschland, Frankreich, USA, Indien, Irland, China, Ukraine, Italien, Tschechien, Griechenland, Mexiko, Japan, Brasilien, Türkei, Neuseeland, Iran, Kanada, Indonesien, Schweiz, Russland, Vietnam, Ägypten, Kasachstan.