

BIH, Charité, MDC Fokusbereich

# SINGLE-CELL- ANSÄTZE

für die Personalisierte  
Medizin





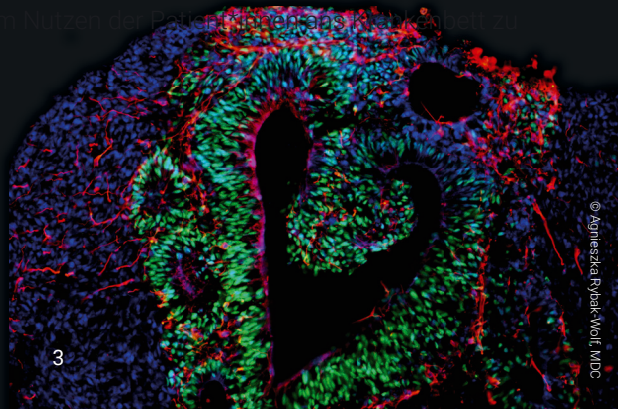
Die einzelnen aus dem Gewebe isolierten Zellen werden zur Analyse in miniaturisierte Chips geschleust.

# SINGLE-CELL- Technologien für die Klinik

Einzelzell-Technologien revolutionieren derzeit die biomedizinische Forschung: Sie ermöglichen es, individuelle Zellen in bislang ungekannter Detailtiefe zu untersuchen. So können Wissenschaftler\*Innen ihre Interaktionen untereinander sowie ihre molekularen Veränderungen in Zeit und Raum präzise abbilden. Die Einzelzell-Technologien bereiten den Weg für neue Möglichkeiten der Früherkennung und Prävention, für präzise Diagnostik und für die zuverlässige Identifizierung von Wirkstoffzielen für die personalisierte Medizin bei zahlreichen Krankheiten. Um diese bahnbrechenden Technologien effizient in klinische Anwendungen umzusetzen, sind neue interdisziplinäre und interinstitutionelle Forschungsstrategien unerlässlich. Hierfür bietet das produktive Berliner Forschungs- und Gesundheitsumfeld ideale Voraussetzungen: Die erforderlichen Expert\*Innen aus Technologie und Wissenschaft, Ärzt\*Innen und Datenwissenschaftler\*Innen können direkt zusammenarbeiten, um Krankheiten auf Einzelzell-Ebene zu diagnostizieren, zu verstehen und zu überwachen. BIH, Charité und MDC nutzen diese einmalige Gelegenheit und haben einen neuen gemeinsamen Fokusbereich „Einzelzellansätze für die personalisierte Medizin“ eingerichtet. Dieser zielt darauf ab, Einzelzell-basierte Entdeckungen zum Nutzen der Patient\*Innen ans Krankenbett zu bringen.

Einzelzellbasierte Entdeckungen zum Nutzen der Patient\*Innen ans Krankenbett zu bringen.

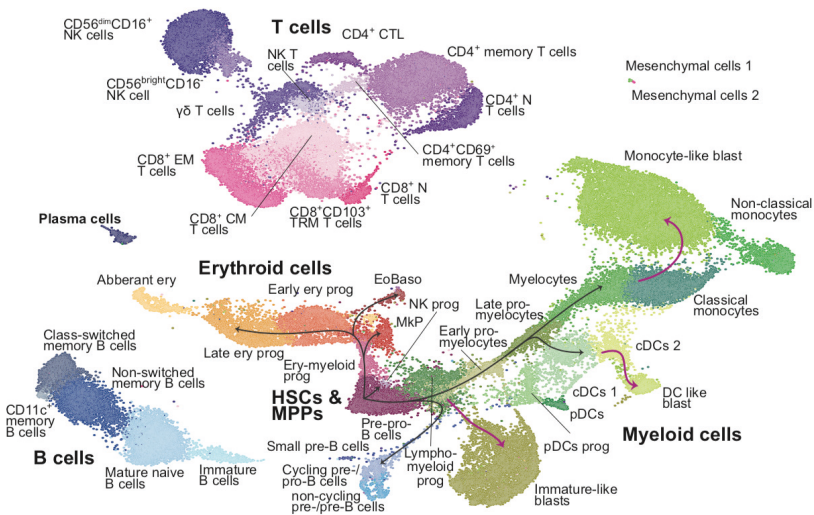
Schnitt durch ein frühes Stadium eines zerebralen Hirnorganoids (~30 Tage). Rot: Neuronen, grün: neurale Vorläuferzellen, blau: Zellkerne.



# Der Berliner SINGLE CELL Nucleus

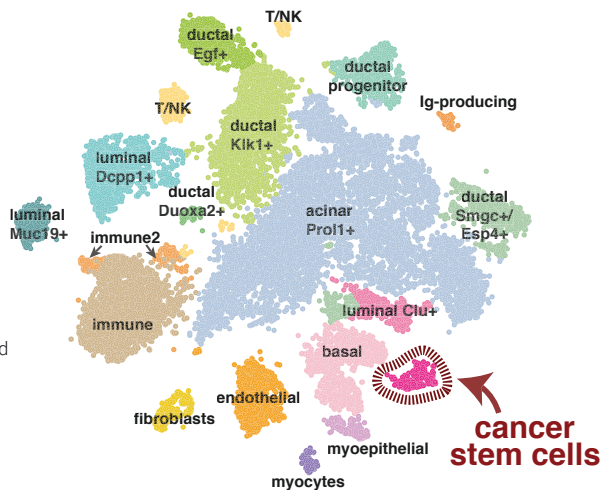
Im Jahr 2018 erklärte das Wissenschaftsmagazin Science die Single-Cell-Technologien zum „Durchbruch des Jahres“ und zitierte dabei auch Arbeiten von Forscher\*innen am Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB) des MDC. Zum ersten Mal war es möglich, ganze Organe auf der Ebene einzelner Zellen zu untersuchen, deren Genaktivität zu messen und mit Hilfe von künstlicher Intelligenz diese einzelnen Zelldaten wieder zusammensetzen, um das gesamte Organ

oder sogar den gesamten Organismus abzubilden. Kombiniert man diese disruptiven Technologien mit geeigneten Patienten-abgeleiteten Modellen und künstlicher Intelligenz, ist es heute möglich, den Beginn, die Entwicklung und das Fortschreiten von Krankheiten in beispielloser Detailtiefe zu verstehen. So lassen sich geeignete Angriffspunkte identifizieren, mit deren Hilfe sich künftig möglicherweise frühzeitig eingreifen, Krankheit abfangen und die Gesundheit wiederherstellen lässt.



Ein Überblick über das Transkriptom und das Oberflächen-Proteom einzelner Zellen aus dem Knochenmark junger, alter und krebskranker Spender. Rote Pfeile zeigen die Leukämieentwicklung an. (Adaptiert aus Traiana et al., 2021, BioRxiv, in Überarbeitung)

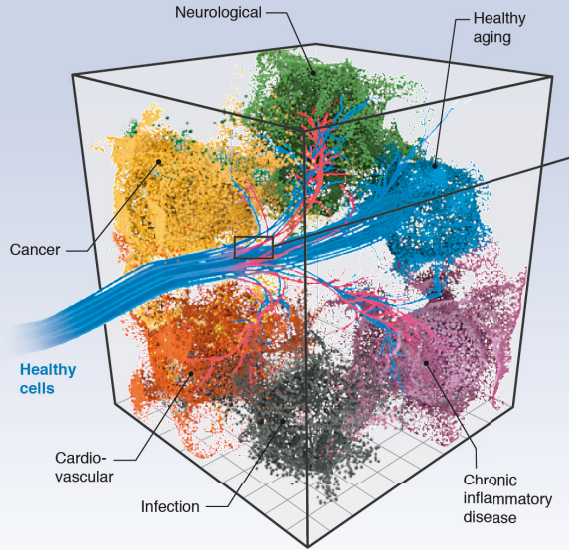
Gleichzeitige Messung von mRNA und Oberflächenproteinen identifizieren eine krebstammzellähnliche Population. (Adaptiert aus Praktiknjo et al., 2020, Nat. Commun.)



Um diese Vision der **zellbasierten interzeptiven Medizin** Wirklichkeit werden zu lassen, haben BIH und MDC vier herausragende und international anerkannte Expert\*Innen für verschiedene Single-Cell-Technologien rekrutiert, die gemeinsam mit Klinikdirektor\*Innen der Charité völlig neue Konzepte für die Erforschung, Diagnostik und Behandlung ausgewählter Erkrankungen entwickeln werden. Der kompetitive Rekrutierungsprozess zog Wissenschaftler\*Innen aus den weltweit führenden Life-Science-Institutionen an. Das neuartige Brückenkonzept kombiniert optimal die international führende Position von BIMS/MDC bei der Entwicklung von Einzelzell-Technologien und der Entschlüsselung molekularer Mechanismen mit dem hohen Potenzial von BIH/Charité für medizinische Innovationen. Dr. Leif Ludwig und Dr. Simon Haas untersuchen hämatologische Erkrankungen mit Hilfe mitochondrialer Genomik und räumlichen Multiomics-Single-Cell-Technologien in direkter Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Lars Bullinger und Prof. Dr.

Ulrich Keller, den Direktoren der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie am Campus Virchow-Klinikum bzw. Campus Benjamin Franklin der Charité. Dr. Stefanie Großwendt wird gemeinsam mit Prof. Dr. Angelika Eggert, Direktorin der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie der Charité, den embryonalen Ursprung kindlicher Neuroblastome untersuchen. Dr. Ashley Sanders wird in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Britta Siegmund, Direktorin der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie der Charité, die Technologien der Einzelzell-Genomik auf die Untersuchung von Autoimmunerkrankungen anwenden. Prof. Dr. Nikolaus Rajewsky (MDC) und Prof. Dr. Angelika Eggert (Charité) sind die Sprecher des neuen Fokusbereichs. Sie koordinieren auch die Implementierung der *Clinical Single Cell Sequencing Pipeline*, um den Translationstransfer und die Anwendung innovativer Technologien auf relevante Patientenkohorten sicherzustellen.

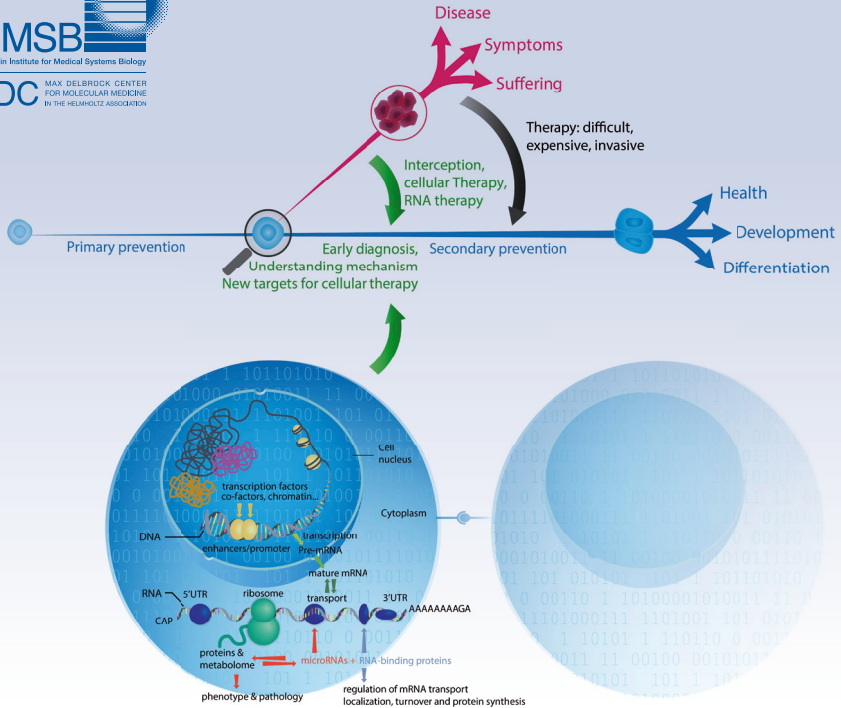
Frühzeitiges Erkennen und Abfangen von Krankheiten durch Verstehen und gezieltes Ansteuern von zellulären Trajektorien durch die Zeit. (Adaptiert aus Rajewsky et al., Nature, 2020)



# Die Berliner **ZELLKLINIK**

Der Single-Cell-Fokusbereich stellt den initialen Forschungskern dar, der in den kommenden Jahren zu einer *Berliner Zellklinik* weiterentwickelt werden soll. Die Berliner Zellklinik wird die medizinische Vision des europaweiten Konsortiums *LifeTime* (<https://lifetimeresearch.eu/>) verwirklichen, einzelne erkrankte Zellen im Patienten während des Ausbruchs und Fortschreitens komplexer Krankheiten zu identifizieren, zu verstehen, zu verfolgen und

gezielt zu behandeln und deren Therapieansprechen zu überwachen. Die Verwendung von modernen Einzelzell- und Bildgebungstechnologien in Kombination mit künstlicher Intelligenz und personalisierten Krankheitsmodellen soll es zukünftig erlauben, Erkrankungen und ihren klinischen Verlauf besser vorherzusagen, neue Strategien für die Prävention zu entwickeln sowie die effektivsten Therapien für individuelle Patient\*Innen auszuwählen. Für dieses



Die Integration verschiedener Ebenen der Genregulation, um deren Zusammenhang mit dem Ausbruch von Krankheiten zu verstehen. Dies ist der Schlüssel für die Umsetzung zellbasierter interzeptiver Therapien, bevor irreparable Schäden auftreten. (BIMSB Leitbild)

innovative Konzept hat ein Team um Prof. Dr. Nikolaus Rajewsky den Begriff *zellbasierte interzeptive Medizin* geprägt (Rajewsky et al., Nature 2020). Die Fähigkeit, Krankheiten frühzeitig abzufangen, bevor irreparable Schäden auftreten, könnte die Heilungsaussichten für viele Patient\*Innen erheblich verbessern. Um dieses ehrgeizige Ziel zu erreichen, sollen enge Kooperationen von Spezialist\*Innen für experimentelle Single-Cell-Technologien,

Datenwissenschaft und künstliche Intelligenz mit erfahrenen Kliniker\*Innen unter einem Dach ermöglicht und gefördert werden. Ebenfalls sollen neue Wege der disziplinübergreifenden Aus- und Weiterbildung sowie neue Strategien für eine intensive Zusammenarbeit mit der Industrie beschrritten werden. Das Ziel der Initiative ist es, technologische und wissenschaftliche Innovationen in direkten Nutzen für die Patient\*Innen zu verwandeln.



Von links nach rechts: Dr. Ashley Sanders, Prof. Dr. Angelika Eggert, Dr. Stefanie Grosswendt, Prof. Dr. Nikolaus Rajewsky, Dr. Leif Ludwig, Dr. Simon Haas.



# Kontakt

## **Kern der Single Cell Forschungsgruppen (alle sind „Tri-Institutional“ (BIH, Charité, MDC) und im BIMS untergebracht):**

Stefanie Grosswendt (BIH)  
Leif Ludwig (BIH & Emmy-Noether Fellow)  
Simon Haas (BIH)  
Ashley Sanders (MDC)

## **Administrative Koordination:**

Chiara Baccin (MDC) & Mareen Matz (BIH)

## **Email:**

Chiara.Baccin@mdc-berlin.de,  
Mareen.Matz@BIH-Charite.de

## **Clinical Single Cell Sequencing (CSCS)**

### **Pipeline:**

Nikolaus Rajewsky	MDC
Ulrich Keilholz	Charité
Angelika Eggert	Charité

Frank Heppner	Charité
David Horst	Charité
Janine Altmüller	BIH

## **Steuerungs-Komitee:**

Frank Heppner	Charité
Norbert Hübner	MDC
Jan Philipp Junker	MDC
Ulrich Keilholz	Charité
Ana Pombo	MDC
Frank Tacke	Charité

**Sprecher:** Nikolaus Rajewsky, MDC

**Co-Sprecherin:** Angelika Eggert, Charité



BIH



MDC