



Editorial



Liebe Kolleginnen und Kollegen, sehr geehrte Leserinnen und Leser unseres Institutsnewsletters,

in den vergangenen Monaten ist viel passiert am Leibniz-Institut für Virologie und so gibt es viele spannende Neuigkeiten zu berichten:

Seit dem 1. Juni 2024 habe ich die Rolle des wissenschaftlichen Direktors am LIV übernommen. Das Amt wurde mir von Professor Thomas Dobner übergeben, der sich nach über 14 Jahren aus dem Vorstand zurückzieht, dem LIV jedoch weiterhin mit seiner Abteilung *Virale Transformation* bis zu seinem Ruhestand erhalten bleibt. Ich freue mich darauf, in meiner neuen Position die strategische und wissenschaftliche Weiterentwicklung des Instituts aktiv mitzugestalten.

Darüber hinaus ist das LIV sehr glücklich über die Etablierung der neuen Forschungsgruppe *Emerging Viruses*, in der unter Leitung von Prof. Dr. Stephanie Pfänder das komplexe Zusammenspiel zwischen Viren und ihren Wirten mit Fokus auf neuartige Viren erforscht wird.

Besonders stolz sind wir auf das neu eingerichtete Leibniz Lab *Pandemic Preparedness: One Health, One Future*, das im Mai in der Kaiserin-Friedrich-Stiftung in Berlin von Prof. Dr. Gülşah Gabriel, Leiterin der Abteilung *Virale Zoonosen – One Health* und Sprecherin des Leibniz Labs, feierlich eröffnet wurde.

Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf bildet das LIV den Hamburger Standort des neugegründeten Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ), welches durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wird. Wir freuen uns sehr auf den weiteren Ausbau dieser erfolgreichen Zusammenarbeit.

Auch aus unserer Forschung gibt es Neues zu berichten:

Eine neue Studie unter Leitung der Abteilung *Strukturelle Zellbiologie der Viren* liefert wichtige Erkenntnisse darüber, wie Herpesviren den Zellkern verlassen ohne die Kernhülle zu beschädigen und ebnet so den Weg für die Entwicklung wirksamerer Therapien.

Einen neuen Meilenstein setzte außerdem das Team um Prof. Dr. Maya Topf, das mit Hilfe von *Alpha-Fold2* und Crosslinking Massenspektrometrie die Entschlüsselung der Flexibilität von Proteinen weiter verbessern konnte.

Mehr Informationen zu den jeweiligen Themen erhalten Sie in den einzelnen Artikeln dieses Newsletters.

Ich wünsche Ihnen eine angenehme Lektüre!

Prof. Marcus Altfeld

Wissenschaftlicher Direktor des
Leibniz-Instituts für Virologie (LIV)

Bild: Prof. Dr. Altfeld ©Gisela Köhler

LIV-Aktuell ist der regelmäßige Newsletter des Leibniz-Instituts für Virologie (LIV).

Redaktion: Dr. Franziska Ahnert-Michel (V.i.S.d.P.), Julia Häberlein, Louisa Jahn, Prof. Dr. Marcus Altfeld

Kontakt: Leibniz-Institut für Virologie (LIV), Martinistr. 52, 20251 Hamburg, Tel. 040/48051-100 oder 040/48051-108

www.leibniz-liv.de, [X@LeibnizLIV](https://twitter.com/LeibnizLIV), [LinkedIn: Leibniz-Institut für Virologie](https://www.linkedin.com/company/leibniz-institut-fur-virologie), [Instagram @LeibnizLIV](https://www.instagram.com/LeibnizLIV)

Das LIV ist als Stiftung bürgerlichen Rechts eine gemeinnützige und selbstständige Forschungseinrichtung, die seit 1995 der Leibniz-Gemeinschaft angehört. Das Institut wird anteilig durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und die gemeinsame Forschungsförderung der Länder, vertreten durch die Behörde für Wissenschaft, Forschung, Gleichstellung und Bezirke (BWFGB) der Freien und Hansestadt Hamburg, finanziert.

Aktuelles aus dem Institut

Professor Marcus Altfeld übernimmt Leitung am Hamburger Leibniz-Institut für Virologie

Professor Marcus Altfeld hat am 1. Juni 2024 die Leitung am LIV übernommen. Nach über 14 Jahren im Amt zieht sich der ehemalige Wissenschaftliche Direktor Professor Thomas Dobner aus dem Vorstand zurück. Er bleibt dem Institut noch bis zu seinem Ruhestand im Jahr 2025 als Leiter der Abteilung *Virale Transformation* erhalten.

Katharina Fegebank, Wissenschaftssenatorin sowie zweite Bürgermeisterin der Freien und Hansestadt Hamburg: „Während der Amtszeit von Professor Thomas Dobner hat sich das Leibniz-Institut für Virologie als weltweit anerkanntes Zentrum exzellenter Virusforschung zukunftsfest aufstellt. Er hinterlässt ein hochrenommiertes Institut mit internationaler Ausrichtung, das den Wissenschaftsstandort Hamburg entscheidend prägt. Die hervorragende Zusammenarbeit mit ihm zeichnete sich stets durch gegenseitiges Vertrauen aus und ich danke ihm sehr herzlich für seinen großen Einsatz als Wissenschaftlicher Direktor. Mit Herrn Professor Marcus Altfeld hat das LIV einen weltweit renommierten Spitzenforscher mit langjährigen Erfahrungen gewinnen können. Er bringt die besten Voraussetzungen mit, die exzellente Forschung am LIV weiter zu stärken und neue Akzente zu setzen. Ich wünsche ihm viel Freude und gutes Gelingen in seiner neuen Position.“

Prof. Dr. Marcus Altfeld, neuer Wissenschaftlicher Direktor und Leiter der Abteilung *Virus Immunologie* am LIV, erforscht seit vielen Jahren, wie das Immunsystem des Menschen virale Infektionen kontrolliert. Insbesondere untersucht er die Mechanismen, die es dem Immunsystem erlauben, Viren zu erkennen und virusinfizierte Zellen zu eliminieren. Aus seinen Tätigkeiten am Ragon Institute of Mass General, MIT, and Harvard sowie am Institut für Immunologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) bringt er eine langjährige Leitungserfahrung mit.

Professor Marcus Altfeld: „Die Erfahrungen der letzten Jahre haben klar gezeigt, wie entscheidend Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung sind, um neue Therapieansätze und Impfungen zu entwickeln. Am LIV untersuchen international ausgewiesene Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler humane Virusinfektionen, beginnend von den kleinsten Strukturen über Interaktionen mit dem Wirt bis hin zu neuen Therapieansätzen. Als

neuer Wissenschaftlicher Direktor des LIV freue ich mich sehr auf die sich hieraus ergebenden Synergien, um die Pathogenese von Viruserkrankungen zu entschlüsseln für neue Medikamente, Impfstoffe und auch für die personalisierte Medizin.“

Professor Thomas Dobner: „Ich freue mich, dass sich das LIV während meiner Amtszeit zu einem der weltweit führenden Institute in der

Virusforschung entwickelt hat. Mit seinem einzigartigen Forschungsprofil komplementiert das LIV die internationale Forschungsgemeinschaft und leistet seit vielen Jahren wichtige Beiträge zur Bekämpfung der weltweit wichtigsten Viruserkrankungen. Ich bedanke mich bei meinem Team, bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sowie meinen Kolleginnen und Kollegen innerhalb und außerhalb des LIV für die großartige Zusammenarbeit.“

Nach über 14 Jahren als Wissenschaftlicher Direktor des LIV, sei es an der Zeit, einen Generationenwechsel im Vorstand einzuleiten. Seinem Kollegen Prof. Marcus Altfeld wünscht er viel Erfolg und Freude im neuen Amt.

Bild: Prof. Dr. Dobner und Prof. Dr. Altfeld ©LIV



Neue Forschungsgruppe *Emerging Viruses*

Das LIV freut sich über den Start der neuen Forschungsgruppe *Emerging Viruses* unter der Leitung von Prof. Dr. Stephanie Pfänder.

Das Leibniz-Institut für Virologie und die Universität zu Lübeck haben im Januar 2024 gemeinsam Prof. Pfänder berufen, um die Forschung im Bereich der neu auftretenden Viren weiter voranzutreiben.

Immer wieder tauchen neue Erreger - und damit verbunden neue Krankheiten - auf. "Emerging viruses" sind Viren, die in einer Population neu auftreten, wie das Coronavirus SARS-CoV-2, oder deren Auftreten und Verbreitung in einer Population relativ schnell zunimmt, wie bei der Zika-Virus-Epidemie 2015/2016.

Professor Pfänders Forschung konzentriert sich auf das Verständnis des komplexen Zusammenspiels zwischen neu auftretenden Viren und ihrem Wirt.

Prof. Dr. Pfänder erklärt: „Die Coronapandemie hat uns gezeigt, wie wichtig die Grundlagenforschung an neu auftretenden Viren ist. Wir müssen uns auf zukünftige Virusausbrüche vorbereiten, indem wir die Interaktion des Virus mit dem Wirt besser verstehen, dadurch Pathogenese-Mechanismen entschlüsseln und Angriffspunkte für neue, verbesserte Therapeutika und Impfstoffe finden“.



„Mit Frau Pfänder konnten wir eine Spitzen-Virologin der neuen Generation für unser Institut gewinnen. Die Einrichtung der Forschungsgruppe stärkt die Position des Leibniz-Instituts als führende Institution in der Virologie und betont das Engagement für innovative Forschung im Bereich neu auftretender Viren“, betont Prof. Thomas Dobner.

Zur Person

Prof. Dr. Stephanie Pfänder studierte Biologie der Zellen an der Universität Osnabrück und erhielt 2009 ihren Bachelor of Science. Nach ihrem Masterabschluss in Biomedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover im Jahr 2011 promovierte sie 2015 am Twincore-Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung in Hannover.

Nach ihrer Promotion war sie am Institut für Virologie und Immunologie in Bern tätig, wo sie ein Marie-Curie-Forschungsstipendium der Europäischen Union erhielt. Im Jahr 2020 trat sie ihre Juniorprofessur für RNA-Virologie an der Ruhr-Universität Bochum an.

Prof. Dr. Pfänder wurde für ihre Forschung, insbesondere im Bereich Coronaviren, mehrfach ausgezeichnet.

Bild: Prof. Dr. Stephanie Pfänder ©RUB / Marquard

Hamburg Standort des künftigen Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ)

Das LIV und das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) bilden den Hamburger Standort des künftigen Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ), das als neuer Partner der Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung am 1. Juni gestartet ist.

Für die zweijährige Aufbauphase hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung insgesamt 30 Millionen Euro bewilligt, von denen knapp 4,8 Millionen Euro nach Hamburg fließen. Weitere Standorte des DZKJ sind Berlin, Göttingen, Greifswald/Rostock, Leipzig/Dresden, München und Ulm.

Im künftigen DZKJ arbeiten Expertinnen und Experten aus verschiedenen Forschungsgebieten themenübergreifend daran, dass Kinder und Jugendliche in jeder Entwicklungsphase die bestmögliche Krankheitserkennung und Behandlung sowie eine umfassende Versorgung

nach dem neuesten Stand der Forschung erhalten.

Am Standort Hamburg liegt der Schwerpunkt in der Erforschung und Behandlung seltener genetischer Erkrankungen. Die Forschung beinhaltet die Identifizierung genetischer Krankheiten, das Verständnis der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen, die gezielte Entwicklung neuer Therapien sowie die Zulassung und Einführung neuer Behandlungen.

Ein weiterer Schwerpunkt betrifft die Erforschung angeborener neurologischer Erkrankungen sowie Beiträge zu den Forschungsbereichen Immunologie, insbesondere im Bereich der Transplantationsmedizin, zu frühen Determinanten von Gesundheit und Krankheit und auch zu psychosozialer und mentaler Gesundheit.

Mehr als 20 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus den entsprechenden Fachbereichen sind insgesamt am Hamburger Standort des DZKJ beteiligt.

Neues zukunftsweisendes Leibniz-Lab zur Pandemiebekämpfung: Pandemic Preparedness

Am 28. Mai 2024 wurde in Berlin das neue Leibniz-Lab *Pandemic Preparedness: One Health, One Future* eingeweiht, dessen Sprecherin Prof. Dr. Gülşah Gabriel Leiterin der LIV-Abteilung *Virale Zoonosen – One Health* ist. Co-Sprecher des Leibniz-Labs sind Prof. Dr. Olaf Köller vom Leibniz-Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften und Mathematik in Kiel und Dr. Michael Stolpe vom Kiel Institut für Weltwirtschaft.

Das Leibniz-Lab ist ein neues Instrument der Leibniz-Gemeinschaft, das exzellente inter- und transdisziplinäre Forschung aus 41 Leibniz-Instituten verknüpft, um besser auf künftige Pandemien vorbereitet zu sein. Erreger-orientierte Wissenschaften wie Virologie, Bakteriologie und Mykologie kooperieren dabei erstmals in Deutschland umfassend mit Lebenswissenschaften, Gesundheitstechnologien, Gesundheitsökonomie und Bildungsforschung.

In dieser einzigartigen Verbindung von Expertise aus verschiedenen Disziplinen mit Praxiswissen entwickelt das Leibniz Lab evidenzbasierte Handlungspläne, die die Pandemieresilienz von Gesellschaft und Wissenschaft dauerhaft stärken.



Neue Atemwegserreger gelten als Kandidaten für die nächste Pandemie. Das Leibniz-Lab untersucht, wie alternative Tierhaltungsformen das Risiko ihrer Übertragung auf den Menschen verringern können, welche Immunität in der Bevölkerung bereits besteht und welche Mechanismen schwere Krankheitsverläufe begünstigen. Dieses Wissen wird genutzt, um urbane Räume und nationale Gesundheitssysteme widerstandsfähiger gegen

Pandemien zu machen und Schulen im Pandemiefall besser zu unterstützen. Die Expertinnen und Experten entwickeln zudem Strategien für eine effektive internationale Zusammenarbeit bei der Vorbereitung und Reaktion auf künftige Pandemien.

Prof. Dr. Gülşah Gabriel betonte in ihrer Eröffnungsrede die Bedeutung der multidisziplinären Zusammenarbeit zur Erforschung von respiratorischen Erregern und deren Auswirkungen.



Die Veranstaltung umfasste Grußworte prominenter Gäste wie Prof. Dr. Karl Lauterbach, Bundesminister für Gesundheit, und Andrea Spelberg vom Bundesministerium für Bildung und Forschung. Internationale Experten wie Prof. Peter Openshaw vom Imperial College London und Prof. Dorothy Yeboah-Manu vom Noguchi Memorial Institute for Medical Research teilten ebenfalls ihre Erkenntnisse zur Pandemievorsorge.

Mit dem neuen Leibniz-Lab *Pandemic Preparedness: One Health, One Future* setzt die Leibniz-Gemeinschaft ein starkes Zeichen für eine zukunftsweisende, integrative Forschung und bietet eine vielversprechende Plattform zur Stärkung der globalen Gesundheitssicherheit. Das Projekt wird für drei Jahre mit drei Millionen Euro gefördert.

Bild: Vizepräsident der Leibniz-Gemeinschaft Prof. Dr. Sebastian Lentz und Prof. Dr. Gülşah Gabriel begrüßen die Keynote Speaker bei der Einweihung des Leibniz-Labs in Berlin. ©LeibnizLab/SteffenKugler

Aktuelles aus der Forschung

Neuer Angriffspunkt für Herpesvirus-Therapien

Unter der Leitung des LIV hat ein internationales Forschungsteam gezeigt, wie Herpesviren den Zellkern verlassen, ohne die Kernhülle zu beschädigen. Die Erkenntnisse der im renommierten Journal *Nature Microbiology* veröffentlichten Studie ebnen den Weg für die Entwicklung wirksamerer antiviraler Therapien.

Herpesvirusinfektionen sind weltweit verbreitet. Sie verursachen erhebliche gesundheitliche und auch mentale Belastungen sowie lebensbedrohliche Komplikationen bei immungeschwächten Menschen.

Die neue Studie konzentriert sich auf das Herpes simplex Virus 1, dem Erreger von Lippenherpes, und das Pseudorabies-Virus (PrV), ein Modellvirus für humane Herpesinfektionen. Die Forschenden haben verschiedene Strukturen des herpesviralen Kernaustrittskomplexes (nuclear egress complex, NEC) an der inneren Kernmembran identifiziert. Die NEC-Proteinhülle vermittelt den Transfer von Herpesvirus-Kapsiden (ikosaedrischen Proteinbehältern, die das Herpesvirus-Genom enthalten) in den Raum um den Zellkern und deren anschließende Freisetzung ins Zellplasma.

Das Forschungsteam nutzt modernste bildgebende Techniken wie die Kryo-Elektronentomographie, um die Schnittstelle zwischen dem NEC und der transportierten Virus-Kapsid-Oberfläche in infizierten Zellen strukturell zu charakterisieren. Diese Einblicke im Nanometerbereich zeigen, dass der NEC eine Schlüsselrolle beim Transport von Herpesvirus-Kapsiden spielt, ohne dabei die Kernhülle zu beschädigen. Die Ergebnisse deuten auf eine bemerkenswerte strukturelle Flexibilität des NEC hin und legen nahe, dass der Mechanismus nicht starr, sondern anpassungsfähig ist.

Dr. Vojtěch Pražák, Postdoktorand in der Abteilung *Strukturelle Zellbiologie der Viren* am LIV und einer der Hauptautoren der Studie, veranschaulicht: „Wie bekommt man einen Ball durch ein doppelt verglastes Fenster, ohne es zu zerbrechen? Wir können es nicht, aber Herpesviren haben herausgefunden, wie man das Äquivalent davon schafft – durch die Kernmembranen zu gelangen, ohne sie zu zerreißen. Dies ist eine sehr nützliche Fähigkeit für sie, da ein beschädigter Kern dem Immunsystem signalisieren würde, dass etwas nicht stimmt.“

„Unsere Arbeit zeigt, dass die Bildung einer NEC-Hülle an der Kernmembran der Schlüsselmechanismus ist, durch den Herpesviren aus dem Zellkern entkommen und dann ihren Zusammenbau im Zytosol der Wirtszelle abschließen“, erklärt Yuliia Mironova, Doktorandin in der Abteilung und eine weitere Hauptautorin der Studie. „Die detaillierte Charakterisierung dieser Prozesse könnte neue Wege für die gezielte Unterbrechung der Virusvermehrung eröffnen“, ergänzt Mironova.

Frühere Studien haben die Bedeutung des NEC für den viralen Lebenszyklus hervorgehoben. Diese Studie liefert die erste detaillierte strukturelle Analyse der NEC-Viruspartikel-Schnittstelle in der zellulären Umgebung.

Prof. Kay Grünewald, Leiter der Abteilung *Strukturelle Zellbiologie der Viren*, betont: „Wir haben untersucht, wie Proteine in NEC-Strukturen unterschiedlicher Krümmung in Zellen interagieren und so die Flexibilität dieser Interaktionen identifiziert. Dadurch konnten wir zeigen, wie die lokale Kernmembranausstülpung aktiviert wird. Überraschenderweise fanden wir auch, dass die Interaktion zwischen Kapsid und NEC nicht auf bestimmte Positionen der Kapside beschränkt ist.“

Insgesamt bieten die neuen Erkenntnisse dieser Studie vielversprechende Perspektiven für die Bekämpfung von Herpesvirusinfektionen. Die strukturellen Einblicke im Nanomaßstab des Forschungsteams legen den Grundstein für das Verständnis des komplexen Kernaustrittsmechanismus, der allen Herpesviren gemeinsam ist. Dementsprechend bieten die Ergebnisse auch für andere humanpathogene Herpesviren relevante und spannende Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer antiviraler Therapiemöglichkeiten.

Original Publikation:

Pražák V, Mironova Y, Vasishtan D, Hagen C, Laugks U, Jensen Y, Sanders S, Heumann JM, Bosse JB, Klupp BG, Mettenleiter TC, Grange M, Grünewald K. Molecular plasticity of herpesvirus nuclear egress analysed in situ. *Nat Microbiol.* 2024 Jul;9(7):1842-1855.

Entschlüsselung der Flexibilität von Proteinen mit Hilfe von AlphaFold2 und Crosslinking-Massenspektrometrie

Durch Deep-Learning-Methoden wie AlphaFold2 haben sich die Methoden zur Vorhersage von Proteinstrukturen stark verbessert. Trotzdem bestehen Schwierigkeiten bei der Vorhersage der Struktur flexibler Proteine. Das Team von Prof. Maya Topf (LIV-Abteilung *Integrative Virologie*) hat in Zusammenarbeit mit Prof. Kay Grünewald (LIV-Abteilung *Strukturelle Zellbiologie von Viren*) und Prof. Kostas Thalassinos (University College London) dafür eine neue Methode entwickelt.

XLMS-Tools kombiniert AlphaFold2 mit experimentellen Crosslinking-Massenspektrometriedaten und kann so relevante Konformere aus einem Ensemble von Proteinstrukturen identifizieren. Wie in der Zeitschrift *Molecular & Cellular Proteomics* veröffentlicht, nutzen XLMS-Tools AlphaFold2, um potenzielle Strukturen in verschiedenen Konformationen zu erzeugen, und XL-MS-Daten, um die relevanten Strukturen unter verschiedenen Bedingungen zu identifizieren.

„Viele Proteine können in verschiedenen Strukturen vorliegen, je nachdem, was an das Protein angehängt ist oder was von außen auf das Protein einwirkt“, so Kish Adoni, einer der Mitarbeiter aus der Abteilung von Prof. Thalassinos.

„XL-MS ist ein vielseitige und sensitive Anwendung, um herauszufinden, wie sich diese Strukturen unter verschiedenen Umständen verhalten. Insbesondere liefert XL-MS Distanzangaben und Informationen zur Oberflächenzugänglichkeit, die in ihrer Kombination die Proteinstrukturen wirksam einschränken. Jede individuelle Information aus XL-MS allein kann die Struktur eines bestimmten Proteins nicht eindeutig identifizieren“, erklärt Dr. Karen Manalastas-Cantos, die die Methode maßgeblich entwickelt hat.

„Es ist wie bei der Lösung eines Rätsels, bei dem wir jeden Datenpunkt nutzen können, um Prognosen immer weiter auf die wahrscheinlichsten Kandidaten einzugrenzen - oder in unserem Fall die wahrscheinlichsten Proteinstrukturen.“

Es hat sich gezeigt, dass der Workflow die richtige Proteinstruktur anhand von simulierten und experimentellen Daten effektiv identifizieren kann. Im Falle des glutaminbindenden periplasmatischen Proteins (QBP) halfen die Monolinks beispielsweise bei der Bestimmung der offenen Konformation. Prof. Maya Topf sagt hierzu: „Dies ist besonders wichtig, da die Monolink-Information bei der Strukturmodellierung bisher zugunsten von Querverbindungen vernachlässigt wurde“.

Der Code für den Workflow ist verfügbar unter: <https://gitlab.com/topf-lab/xlms-tools>

Original Publikation:

Manalastas-Cantos K, Adoni KR, Pfeifer M, Märtens B, Grünewald K, Thalassinos K, Topf M. Modeling Flexible Protein Structure With AlphaFold2 and Crosslinking Mass Spectrometry. *Mol Cell Proteomics*. 2024 Mar;23(3):100724.

Publikationen

Seit dem 1. März ist unsere neue Webseite online: www.leibniz-liv.de

Unter den Reitern Forschung → Publikationen finden Sie eine umfassende Sammlung aller Publikationen des Leibniz-Instituts für Virologie bis zum Jahr 1974 mit Filteroptionen, um gezielt nach Jahr, Autor, Forschungseinheit und Journal zu suchen. Das Suchfeld ermöglicht Ihnen zudem eine präzise thematische Erkundung. Der QR-Code rechts führt Sie zu allen LIV-Publikationen aus dem Jahr 2024.

