

e:Med juniorverbund LeukoSyStem

Interview mit Simon Haas,
Einzelzell-Multi-Omics Leukämieforscher, e:Med Verbundleiter,
BIH, Charité, MDC Berlin und DKFZ, HI-STEM Heidelberg

Simon Haas forscht wie er joggt, immer neue Wege erkundend. Seine wissenschaftliche Neugier hat das Lehrbuchwissen über Blutbildung umgeworfen, hierfür hat er weltweit als einer der ersten neuartige Einzelzell-Technologien eingesetzt. Wo eine Methode fehlt, entwickelt er sie, jetzt Einzelzell-Multi-Omics, um räumlich aufgelöst Leukämiestammzellen zu enttarnen – und therapeutisch anzugehen.

gesundhyte.de: Sie leiten den **Juniorverbund LeukoSyStem** in e:Med, der großen Fördermaßnahme des BMBF zur Systemmedizin. Dieses Projekt ist ja nicht das erste, das Sie leiten, was ist denn das Ziel von LeukoSyStem?

Dr. Simon Haas: Unser Hauptziel in diesem Verbund ist, Leukämien (Blutkrebs) besser zu verstehen, indem wir die Stammzellen in den Fokus nehmen, um **mit Einzelzellansätzen neue Therapiemöglichkeiten zu entwickeln**. Leukämien werden häufig immer noch mit der klassischen Chemotherapie behandelt. Diese kann man sich vorstellen, wie einen Bulldozer, der zwar effektiv Krebszellen bekämpft, aber auch gesunde Zellen schädigt. Dies führt zu starken Nebenwirkungen. Darüber hinaus bleiben bei der Chemotherapie häufig Krebszellen zurück und dies sind oft sogenannte Krebsstammzellen. Sie sind nur ein Teil des Tumors, aber diese wenigen Zellen können den kompletten Tumor neu bilden. Genau diese Krebsstammzellen sind häufig das Reservoir für einen Rückfall nach einer erfolgreichen Therapie.

Wir zielen also darauf ab, therapeutische Ansätze zu entwickeln, die speziell Leukämie- und besonders Leukämiestammzellen abtöten, aber gesunde Zellen unberührt lassen. Diese

Therapien sollen weniger Nebenwirkungen haben, und gleichzeitig den Rückfall verhindern, denn der ist die Haupttodesursache in den meisten Leukämien. Dafür entwickeln wir sogenannte Einzelzell-Technologien. Aus einzelnen Zellen erhalten wir eine Vielzahl von Informationen und können insbesondere verstehen, welche Zelle gesund ist und welche erkrankt. So können wir spezifisch Zielstrukturen auf den Krebszellen identifizieren, diese Zellen unschädlich machen und gesunde Zellen am Leben lassen. Das ist, im Großen und Ganzen, die Gesamtidee des Vorhabens.

„Leukämien werden häufig immer noch mit der klassischen Chemotherapie behandelt. Diese kann man sich vorstellen, wie einen Bulldozer, der zwar effektiv Krebszellen bekämpft, aber auch gesunde Zellen schädigt.“

Das klingt einleuchtend und sehr effektiv. Welche Methoden verwenden Sie dafür? Haben Sie diese selbst entwickelt?

Der Bereich der Einzelzell-Methodik ist eine relativ neue Forschungsrichtung, die erst in den letzten Jahren entwickelt wurde. Die Mitglieder von LeukoSyStem waren seit Anbeginn des Feldes mit dabei und haben viele Methoden selbst entwickelt. Sie decken das Methodenspektrum vom molekularen Experiment über Datenanalyse bis zur Medizin ab.

Ihre Publikationen vermitteln den Eindruck einer beeindruckenden, zielgesteuerten Reise, war das so, oder hat jede gefundene Antwort hundert neue Fragen eröffnet, aus denen Sie gewählt haben?



Simon Haas entwickelt Einzelzell-Multi-Omics, um räumlich aufgelöst Leukämiestammzellen zu enttarnen – und therapeutisch anzugehen. (Quelle: © Felix Petermann, MDC).

Es ist natürlich eine Kombination aus beidem, man hat im Idealfall ein Ziel vor Augen, bekommt aber tagtäglich neue Ergebnisse und orientiert sich basierend hierauf neu. Man sieht, was mit einer neuen speziellen Methode überhaupt möglich ist und macht, was zuvor noch nicht möglich war. **Eindeutig lebt man in der Wissenschaft von unerwarteten Ergebnissen.** Es ist etwas ganz Tolles, diese zu verfolgen und so vielleicht zu noch viel spannenderen Erkenntnissen zu gelangen, als die Ursprungsfrage zu Beginn vermuten ließ.

Gehört die Entdeckung, dass die Mikroumgebung so wichtig ist, zu den Überraschungen, oder war das zu erwarten?

Dass die zelluläre Umgebung bei Krebserkrankungen eine wichtige Rolle spielt, ist schon länger bekannt. Insbesondere das Immunsystem ist ständig damit beschäftigt dem Krebs entgegenzuwirken. Wir haben Methoden entwickelt, die es erlauben, diese Mikroumgebung genauer zu betrachten, zunächst um **das gesunde Stammzellsystem zu verstehen. Jetzt wenden wir diese auch an, um Leukämien besser zu verstehen.**

Was sind das für Methoden und warum funktionieren sie besonders gut?

Durch Einzelzellmethoden können wir ein Gewebe in die einzelnen Zellen zerlegen und dadurch verstehen, welche Komponenten das gesunde oder das Krebsgewebe ausmachen. Insbesondere hat unser Konsortium verschiedene **Einzelzell-Multi-Omics Methoden** entwickelt, welche es erlauben, aus einzelnen Zellen mehrere Informationen gleichzeitig zu bestimmen. So können wir z. B. die Aktivität von Tausenden von Genen, DNA-Schäden (z. B. Mutationen) und Zelloberflächenmolekülen gleichzeitig

in einzelnen Zellen detektieren. Das ist besonders vielversprechend, weil viele zielgerichtete Therapien häufig an den Zellstrukturen der Oberfläche wirken. Die von uns entwickelten Methoden setzen wir nun ein, um ganz gezielt molekulare Targets zu identifizieren, um Krebszellen spezifisch angreifen und beseitigen zu können.

Eine Einschränkung der Einzelzell Methoden ist allerdings, dass die räumliche Information verloren geht. Man versteht zwar die einzelnen Zellen, die das Grundgerüst eines Gewebes bilden, kann aber nicht mehr nachvollziehen, wo diese räumlich zu verorten sind. Klassischerweise hat man die räumliche Anordnung von Zellen in Geweben durch Mikroskopie untersucht, wobei man aber nur wenige Parameter gleichzeitig betrachten kann. In den letzten Jahren haben wir und andere daher sogenannte **„Spatial Omics“ Methoden** entwickelt, mit denen man auch räumlich aufgetrennt Tausende molekulare Informationen visualisieren kann. Die Idee ist, diese zwei Welten, die räumlichen und die Einzelzell-Omics Methoden, miteinander zu verbinden. So können wir besser verstehen, wie ein Organ oder wie Krebs aufgebaut und strukturiert ist.

„Die von uns entwickelten Methoden setzen wir nun ein, um ganz gezielt molekulare Targets zu identifizieren, um Krebszellen spezifisch angreifen und beseitigen zu können.“

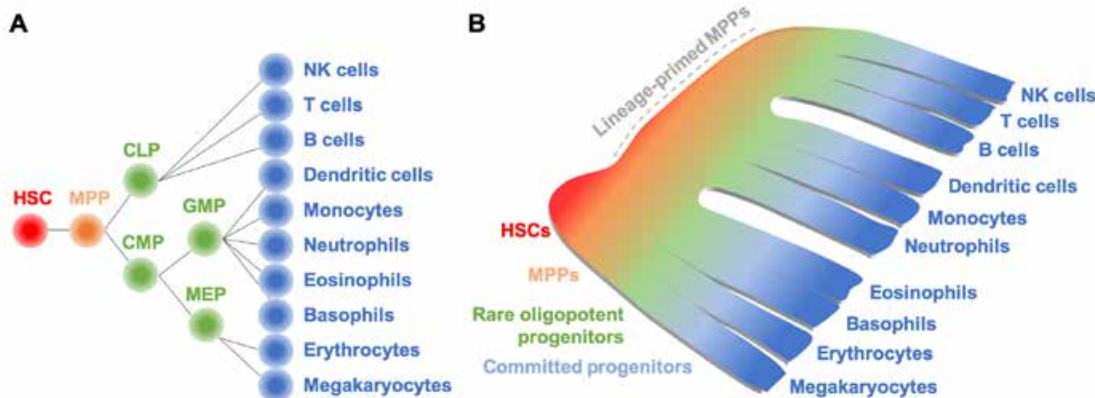


Abbildung 1: A) Klassisches Modell der Blutbildung (Hämatopoese), B) Revidiertes Modell der Blutbildung (Quelle: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301472X20302678>).

Das ist wirklich wahnsinnig spannend! Tragen diese neuartigen Methoden auch zu einem besseren Verständnis von physiologischen Prozessen bei? In welchen Methoden sehen Sie das größte Potential?

Wir konnten vor kurzem zeigen wie sich Blutstammzellen entwickeln, die für die lebenslange Neubildung von Blut- und Immunzellen verantwortlich sind. Durch die weltweit erstmalige Charakterisierung dieser seltenen Zellen mittels Einzelzell-Multi-Omics Technologien konnten wir nicht nur ein genaues molekulares und zelluläres Verständnis dieses wichtigen Prozesses erlangen, sondern auch ein **neues Modell zur Blutbildung** beitragen, das mittlerweile als Standardmodell anerkannt ist. Es gab ein Textbuch-Verständnis davon, wie Blut und Immunzellen im Knochenmark gebildet werden, in Zellpopulationen, die sich von einer Stammzelle ausgehend nach und nach verzweigen, wie ein Baum. Bevor wir die Einzelzell-Methoden dafür verwendet haben, konnte sich das niemand genauer anschauen. In Wirklichkeit ist es KEIN schrittweiser Prozess, sondern wir konnten zeigen, dass a) sich die Stammzellen schon sehr früh entscheiden, in welche Blutlinien sie gehen, und b) diese Differenzierung ein kontinuierlicher Fluss ist. Dieses Modell hat jetzt sozusagen das alte Modell abgelöst.

„Berlin ist momentan ein extrem heißes Pflaster, viel Umbruch, spannender Forschungsstandort, neue Institutionen.“

Durch die Anwendung der von uns entwickelten *Spatial Omics* Methoden konnten wir darüber hinaus die Knochenmarksumgebung, in der sich Blutstammzellen befinden, mit einer enorm hohen Auflösung untersuchen. Dabei haben wir mehrere **neue Zelltypen entdeckt**, die die Stammzellen in ihrer Funktion unterstützen.

Das größte **Potential für die Zukunft** sehe ich in den Einzelzell-Multi-Omics Analysen, mit denen wir Hunderte von **Oberflächenmarkern** analysieren können, auf Grund des großen **therapeutischen Potentials** der Methode. Wir arbeiten derzeit daran, sie auch im klinischen Kontext anzuwenden.

Das wäre ein entscheidender Schritt! Sind die Bedingungen hierfür in **Berlin an der Charité** besonders günstig? Sie sind ja erst seit gut einem Jahr in Berlin, was waren Ihre Gründe für diese Wahl?

Berlin ist momentan ein extrem heißes Pflaster, viel Umbruch, spannender Forschungsstandort, neue Institutionen. Hier bin ich mit drei Institutionen assoziiert: Mit dem BIH, das sich auf die medizinische Translation spezialisiert hat, mit der Charité, einem der größten Universitätskrankenhäuser Europas, und dem MDC, das in der Entwicklung von Einzelzelltechnologien federführend ist. In dem Fokusschwerpunkt „Single-Cell-Ansätze für die personalisierte Medizin“, der von Prof. Dr. Angelika Eggert und Prof. Dr. Nikolaus Rajewsky initiiert wurde, finden die Institute eine Plattform, auf der sie gemeinsam Einzelzell-Methoden entwickeln. In der Charité bin ich auch Teil der Kliniken für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie. Dies ermöglicht eine enge Interaktion mit den Klinikern und

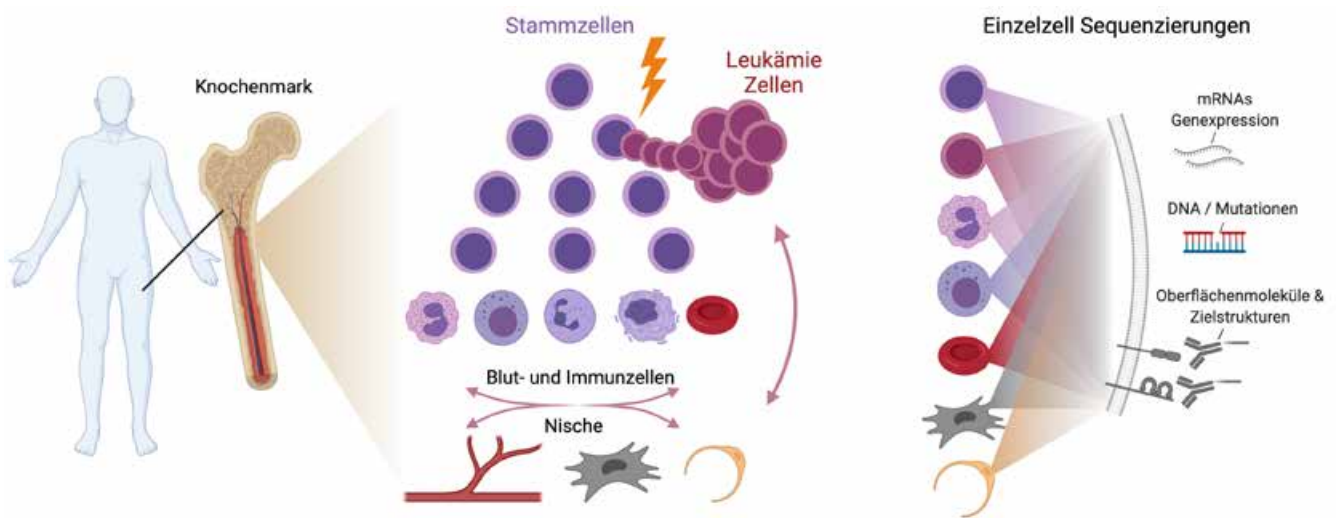


Abbildung 2: Einzelzell-Sequenzierungen ermöglichen das Studium von Leukämien. Gesunde hämatopoetische Stammzellen im Knochenmark produzieren Blut- und Immunzellen. Die zelluläre Umgebung im Knochenmark (Nische) ist für die Blutbildung von großer Bedeutung. Leukämien entwickeln sich aus hämatopoetischen Stamm- oder Vorläuferzellen durch die Anhäufung von DNA-Schäden (z.B. Mutationen). Einzelzell-Sequenzierungen ermöglichen das genaue Verständnis der molekularen Prozesse, die sich während der Transformation von gesunden Stammzellen in Leukämiezellen abspielen. Auch die Interaktion zwischen den Leukämiezellen und der zellulären Knochenmarksumgebung kann untersucht werden. (Quelle: © Simon Haas, Created with BioRender.com).

die direkte Integration der neu entwickelten Methoden in den klinischen Alltag. Was mir in Berlin besonders gefällt, ist die **Energie und Willensbereitschaft, gemeinsam Bedeutendes zu erreichen**, auch über die Institute hinweg mit großer Interdisziplinarität.

Die **Förderung des BMBF über e:Med** hat zu einem guten Start in Berlin beigetragen. Vor allem die spezielle **Förderung für junge Wissenschaftler** ist wertvoll, um kreativen Ideen Platz zu geben. Die Systemmedizin wird in allen Bereichen der modernen Medizin wichtig sein und einen bedeutenden Beitrag für eine bessere medizinische Versorgung leisten.

„Es ist sehr befriedigend zu sehen, dass die eigene Arbeit das Verständnis in einem Feld vorantreibt.“

Sie sind in der **Heidelberger** Wissenschaftsszene „aufgewachsen“, waren dort bis vor Kurzem beim Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und HI-STEM tätig. Welche Rolle hat das für Sie gespielt?

Ich habe in Großbritannien, den USA und Deutschland studiert und geforscht. Die Heidelberger Forschungsumgebung hat mich aber sicher am meisten geprägt. Heidelberg ist ein hervorragender Forschungsstandort, besonders in der Biomedizin und Krebsforschung, insbesondere durch das DKFZ, das EMBL und die Uniklinik. Diesem Umfeld habe ich unglaublich viel zu verdanken. Schon während des Studiums wurde ich dort in Forschungsaktivitäten eingebunden, wie z.B. in das von Prof. Dr. Roland Eils koordinierte iGEM Programm im Bereich der synthetischen Biologie. Am DKFZ habe ich unter Dr. Mareike Essers meine Doktorarbeit absolviert, und im von Prof. Dr. Andreas Trumpp geleiteten *Heidelberg Institute for Stem Cell Technology* (HI-STEM) habe ich meine erste eigene Forschungsgruppe geleitet. Auch derzeit leite ich dort noch eine Forschungsgruppe und habe viele Kooperationen mit dem Standort Heidelberg. Das wird sicher auch in Zukunft so bleiben.



Simon Haas in seinem Labor am BIMSB-MDC/BIH
(Quelle: @ Thomas Rafalzyk, BIH).

Sehen Sie das Übertragen Ihrer Arbeit in die Klinik?

Definitiv. Es ist kein leichter Weg, aber das ist unser Ziel. **Wir arbeiten daran, bis es klappt** – und das mit Hochdruck, vor allem in enger Zusammenarbeit mit den Kliniken der Hämatologie und Onkologie der Charité und der Universitätsklinik Heidelberg. Ich bin sehr zuversichtlich, dass man viele Aspekte der Grundlagenforschung nutzen kann, um die Prognose, Diagnose und Therapie von Patienten erheblich zu verbessern. Wenn ein Krebspatient derzeit in die Klinik kommt, wird er mit einer Batterie von unterschiedlichen diagnostischen Assays untersucht. Basierend auf den Einzelzell-Multi-Omics Analysen versuchen wir diagnostische Tests zu entwickeln, die alle Tests in einem verbinden, um so möglichst präzise Vorhersagen geben zu können, welcher Patient am besten auf welche zielgerichtete Therapie anspricht. Noch Zukunftsmusik, aber hoffentlich nicht mehr lange.

„Ich bin sehr zuversichtlich, dass man viele Aspekte der Grundlagenforschung nutzen kann, um die Prognose, Diagnose und Therapie von Patienten erheblich zu verbessern.“

Sie sind sehr kreativ, umtriebig ...was treibt Sie in Ihrer Arbeit täglich an?

Ich liebe es Neuland zu betreten, neue Wege zu gehen. Das Motivierende an der Wissenschaft ist, dass man täglich vor neuen Herausforderungen steht, dadurch immer wieder Neues lernt und sich zusammen mit der Forschung und den eigenen Entdeckungen weiterentwickelt. Es ist sehr befriedigend zu sehen, dass **die eigene Arbeit das Verständnis in einem Feld vorantreibt**. Wenn der Beruf des Wissenschaftlers auch mit vielen Hürden verbunden ist, ist es auch ein großer Segen, dass man die eigene Forschungsausrichtung selbst bestimmen kann.

Kommen wir noch mal zurück auf Ihre neue Wahlheimat Berlin, wie nehmen Sie sie wahr und was machen Sie, falls Sie mal Freizeit haben sollten?

Ich liebe Berlin. Es ist einfach super divers, steht niemals still und es gibt immer etwas Neues. Auch Berlins Geschichte ist natürlich besonders spannend und an vielen Stellen gut sichtbar. Ansonsten mache ich viel Sport, von meiner Wohnung in Mitte aus kann man gut joggen gehen und Berlin in alle Richtungen erkunden. Da uns die COVID-19 Pandemie seit ich in Berlin bin im Griff hält, freue ich mich darauf, in Zukunft noch stärker in das Berliner Kulturleben eintauchen zu können, als das derzeit möglich ist.

Das Gespräch führte Dr. Silke Argo.

Kontakt:

Dr. Simon Haas

BIH, Charité, MDC Berlin

DKFZ, HI-STEM gGmbH Heidelberg

Simon.haas@bih-charite.de

<https://www.bihealth.org/de/forschung/arbeitsgruppe/blutkrebs-stammzellen-praezisionsmedizin>