



Synthesebericht Nationales Forschungsprogramm «Covid-19» (NFP 78)

Resultate und Empfehlungen

Inhaltsverzeichnis

Teil I Programmsynthese und Empfehlungen

- 4 Einleitung und Überblick**
- 6 Forschung im Krisenmodus**
- 9** Krisen entwickeln sich auf unvorhersehbare Weise und dauern länger als angenommen
- 10** Krisen bringen Probleme hervor, die zu Beginn noch gar nicht sichtbar sind
- 11** Forschung kann schnell sein
- 12** Krisen als neue Normalität
- 14** Verstärkung der Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft und staatlichen Institutionen
- 17 Überlegungen zu künftigen Gesundheitskrisen**
- 18** Die Notwendigkeit einer verstärkten Forschungszusammenarbeit
- 18** Ein Modell für kontinuierliche Forschungszusammenarbeit
- 21 Wirkung des Forschungsprogramms**
- 21** Umsetzungsinstrumente und Wissenstransfer im NFP 78
- 23** Anforderungen an die Umsetzung und den Wissenstransfer im NFP 78
- 25 Kommunikation**
- 25** Grundlegende Informationen über das Programm und seine Projekte
- 25** Regelmässige und aktuelle News aus Projekten
- 26** Konfrontation mit Verschwörungstheorien
- 26** Wissenschaftlicher Austausch – virtuell und face-to-face
- 27** Förderung des Dialogs
- 27** Medienarbeit
- 28 Danksagung**

Teil II Übersicht Forschungsprojekte und Fazite zu den wissenschaftlichen Modulen

- 31 Modul 1 – Grundlegende Aspekte der Biologie, Pathogenität und Immunogenität von SARS-CoV-2**
Fazit von Olivier Terrier
Projekte: Boyman, Döring, Gilliet, Hediger, Thiel und Wang
- 41 Modul 2 – Neue Ansätze in der Covid-19-Epidemiologie und Krankheitsprävention**
Fazit von Annelies Wilder-Smith
Projekte: Axhausen, Bodenmann, Friemel, Harbarth, Ohnmacht, Péron, Salanti und Zingg
- 53 Modul 3 – Impfstoffe, Medikamente und Diagnostika**
Fazit von Barbara Rath und Bettina Ernst
Projekte: Fraefel, Gerber, Maerkl, Münz, Müller, Pascolo und Plückthun
- 63 Modul 4 – Klinische Forschung und therapeutische Interventionen**
Fazit von Giacomo Grasselli und Emanuela Keller
Projekte: Allain, Donath, Kucher, Osthoff, Plattet, Pöllinger und Zeerleder
- 74 Impressum**

Teil I

Programmsynthese und Empfehlungen

Einleitung und Überblick

Das Nationale Forschungsprogramm «Covid-19» (NFP 78) wurde unmittelbar nach dem Ausbruch der Covid-19-Pandemie ins Leben gerufen und hatte einen umfassenden Auftrag. Das Programm sollte nicht nur das Verständnis der Biologie, Pathogenität und Immunogenität des neuartigen Coronavirus verbessern, sondern auch Innovationen in den Bereichen Epidemiologie und Prävention hervorbringen. Darüber hinaus hatte das Programm zum Ziel, die Entwicklung von Impfstoffen, pharmazeutischen Behandlungen und therapeutischen Interventionen, die auf Covid-19 zugeschnitten sind, zu beschleunigen.

Das wissenschaftliche Verständnis von Covid-19 hat sich rasch weiterentwickelt, und die Wissenschaft ist so schnell vorangekommen wie nie zuvor. Der Erfolg des NFP 78 lässt sich empirisch durch die zahlreichen wissenschaftlichen Ergebnisse belegen. Eine Vielzahl von hochrelevanten Publikationen wurde rasch verbreitet und erschien zunächst auf Preprint-Servern, bevor sie von Fachleuten geprüft und in angesehenen wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht wurde. Der zweite Teil dieses Berichts ist der ausführlichen Darstellung dieser Leistungen gewidmet.

Im Gegensatz zu anderen Forschungsprogrammen war das NFP 78 ein Programm, das mitten in einer historisch einmaligen Krise stattfand. Dieser einzigartige Kontext hat wertvolle Erkenntnisse darüber geliefert, wie Forschung unter schwierigen Bedingungen durchgeführt werden kann. Wir haben daher einige Empfehlungen ausgesprochen, die auf dieser Erfahrung beruhen. Diese sind für die Bewältigung von Krisen jeglicher Art von grosser Bedeutung. Weiter haben wir die wichtigsten Aspekte von Gesundheitskrisen im Speziellen hervorgehoben. Wir hoffen, dass sie bei der Bewältigung der Pandemie in der Schweiz von Nutzen sein werden.

Die Gesamtwirkung des NFP 78 verstärkte sich durch zahlreiche ergänzende Initiativen, die alle in diesem Dokument zusammengefasst sind und diskutiert werden. Das NFP 78 erkannte die entscheidende Rolle einer wirksamen Kommunikation in Krisenzeiten und widmete diesem Aspekt besondere Aufmerksamkeit. Es wurden Strategien für eine klare und transparente Kommunikation entwickelt und umgesetzt, die der Öffentlichkeit ein besseres Verständnis und Engagement ermöglichten. Die Lehren aus diesen Kommunikationsbemühungen sind hier ebenfalls dargelegt.

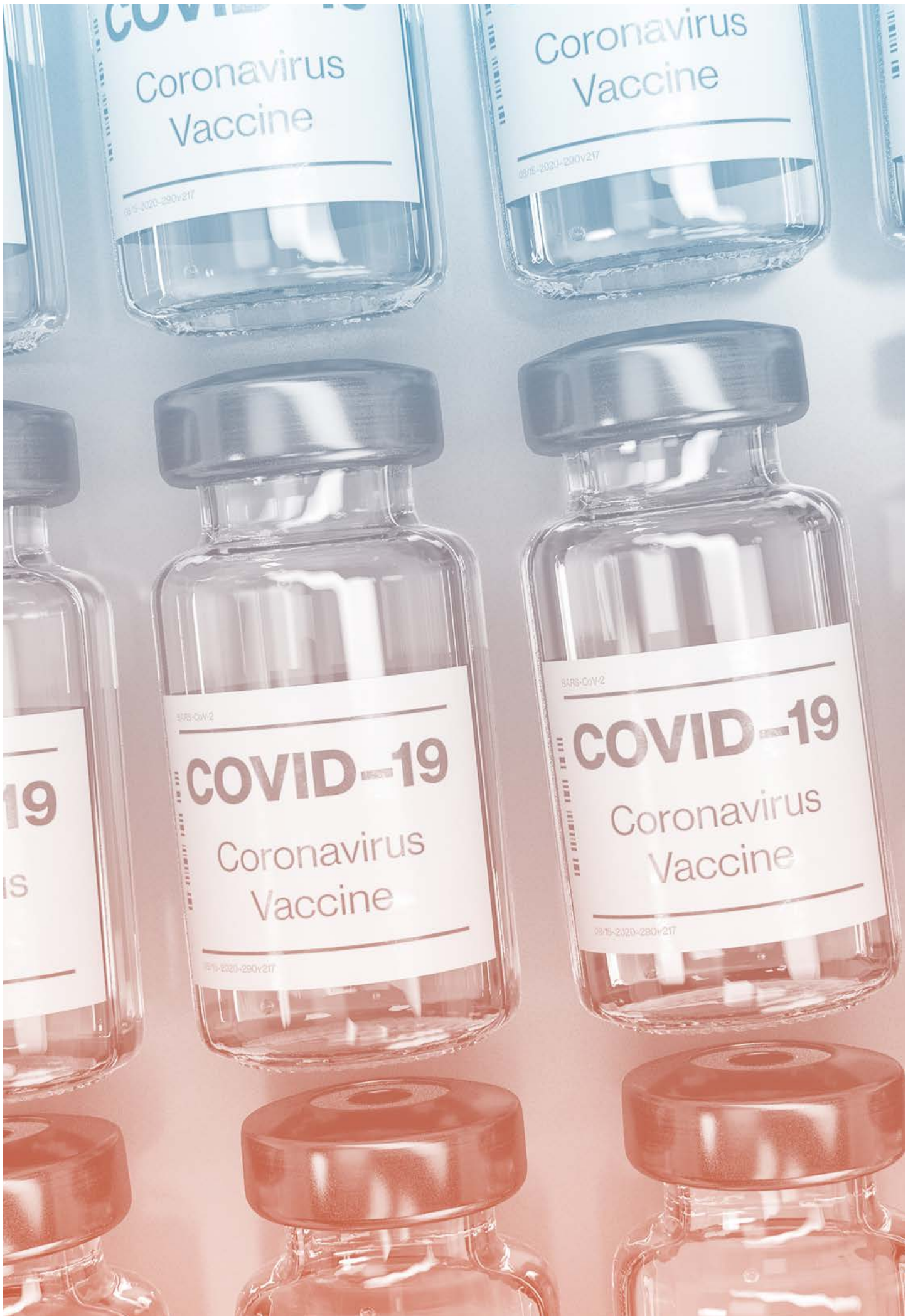
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das NFP 78 ein wegweisendes Programm war, das nicht nur die wissenschaftlichen Erkenntnisse auf dem Gebiet der Pandemieforschung vorangebracht hat, sondern auch als Vorbild für die Forschung in Krisenzeiten und für entsprechende Kommunikationsstrategien diente.



A stylized handwritten signature in black ink, consisting of a large 'M' and a cursive 'S'.

Marcel Salathé

Präsident Leitungsgruppe NFP 78



Forschung im Krisenmodus

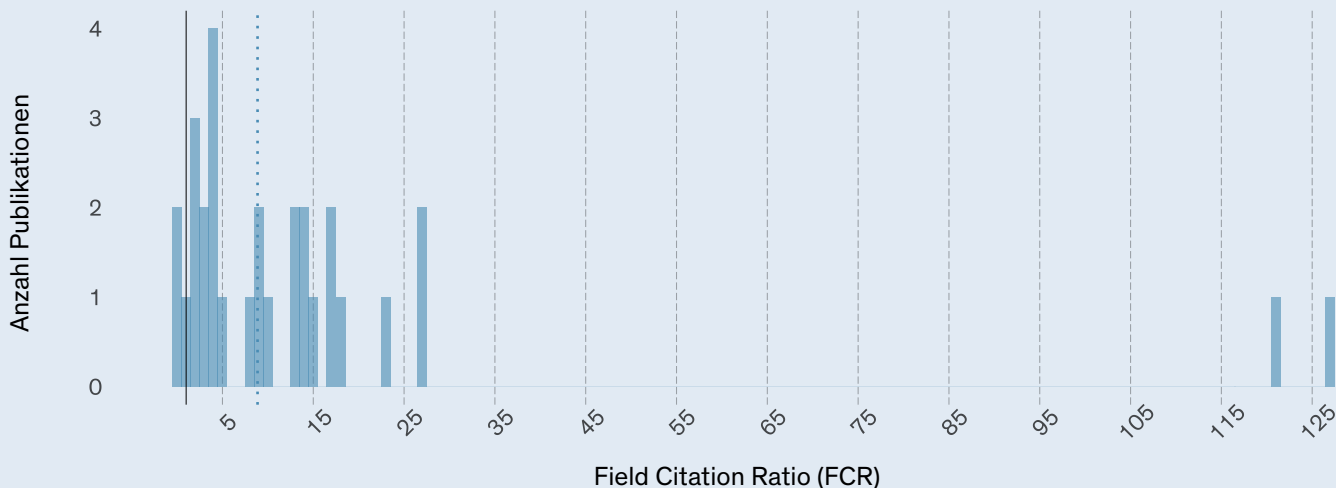
Das Nationale Forschungsprogramm «Covid-19» (NFP 78) hat einen konstruktiven Beitrag zum wissenschaftlichen Verständnis der Pandemie in der Schweiz geleistet. Wie im zweiten Teil dieses Berichts beschrieben, unterstützte das Programm eine Vielzahl von Projekten, die wichtige Erkenntnisse lieferten: von grundlegenden Aspekten der Biologie, Pathogenität und Immunogenität von SARS-CoV-2 bis hin zur Entwicklung von Impfstoffen, Medikamenten, Diagnostika und Kommunikationsstrategien, um nur einige zu nennen.

Die Hauptziele des NFP 78 bestanden darin, das Verständnis von Covid-19 zu verbessern, Empfehlungen für die klinische Behandlung und Massnahmen der öffentlichen Gesundheit zu erarbeiten sowie die Entwicklung von Impfstoffen, Therapeutika und Diagnostika voranzutreiben. Das wichtigste Instrument zur Erreichung dieser Ziele waren wissenschaftliche Publikationen, die es politischen Entscheidungsträgern und anderen Forschenden ermöglichten, die Ergebnisse rasch in ihre Arbeit einfließen zu lassen. Eine Einschätzung der Bedeutung dieser Publikationen ist generell schwierig, aber eine neue Methode, sie zu messen, ist die Field Citation Ratio (FCR). Diese auf Zitationen basierende Kennzahl misst den wissenschaftlichen Einfluss eines oder mehrerer Artikel, indem sie die Anzahl der Zitationen, die ein Artikel erhalten hat, durch die durchschnittliche Anzahl der Zitationen teilt, die im selben Jahr in derselben Forschungskategorie publizierte Dokumente erhalten haben. Wie Abbildung 1 zeigt, ist

Abbildung 1: Field Citation Ratio (FCR) der NFP 78-Publikationen

(nur für Publikationen vor 2023 berechnet)

Ein FCR > 1 bedeutet, dass eine Publikation mehr Zitate als der Mittelwert innerhalb ihres Forschungsgebiets erhalten hat. Der Median des FCR ist durch die gestrichelte Linie (8,87) angegeben.



der FCR für Arbeiten, die vor 2023 veröffentlicht wurden, deutlich höher als 1, was darauf hindeutet, dass diese Arbeiten wesentlich mehr Zitationen erhalten haben als der Durchschnitt in ihrem jeweiligen Bereich.

Ein Hauptziel des NFP 78 war es, nicht nur wichtige Erkenntnisse zu gewinnen, sondern diese auch so schnell wie möglich zu verbreiten. Die Dringlichkeit der raschen Streuung von Forschungsergebnissen war angesichts der dynamischen Entwicklung der Pandemie ein wichtiges Anliegen des Programms. Abbildung 2 zeigt diese Streuung im zeitlichen Verlauf und verdeutlicht so die Effizienz der Prozesse im Forschungsprogramm.

Neben der raschen Erstellung und Verbreitung von Forschungsergebnissen hat sich das NFP 78 auch aktiv für die Vermittlung wissenschaftlicher Erkenntnisse an die breite Öffentlichkeit eingesetzt. Wie im Kapitel «Kommunikation und Wirkung» dieses Berichts dargelegt, ging unsere Öffentlichkeitsarbeit über die traditionellen akademischen Wege hinaus. In diesem Kapitel wird aufgezeigt, wie das NFP 78 verschiedene Plattformen – von den sozialen Medien bis hin zur Öffentlichkeitsarbeit – erfolgreich genutzt hat, um die Forschungsergebnisse effizient zu verbreiten.

Forschungsprojekt: Covid Normen

Thomas Friemel – Universität Zürich

Mark Eisenegger

Das Projekt Covid-Normen untersuchte das Präventionsverhalten der Bevölkerung sowie den öffentlichen Diskurs über die wichtigsten Schutzmassnahmen gegen Covid-19 in der Schweiz. Wöchentliche Befragungen und eine kontinuierliche Media-Analyse ermöglichten es, die dynamische Entwicklung der Einstellungen zu verschiedenen präventiven Massnahmen, die Wahrnehmung wie die Schweizer Bevölkerung die Massnahmen befolgt sowie die Auswirkungen auf das individuelle Verhalten zu verfolgen. Das Projekt lieferte ein detailliertes Verständnis der

Abbildung 2: Preprints und Publikationen im NFP 78

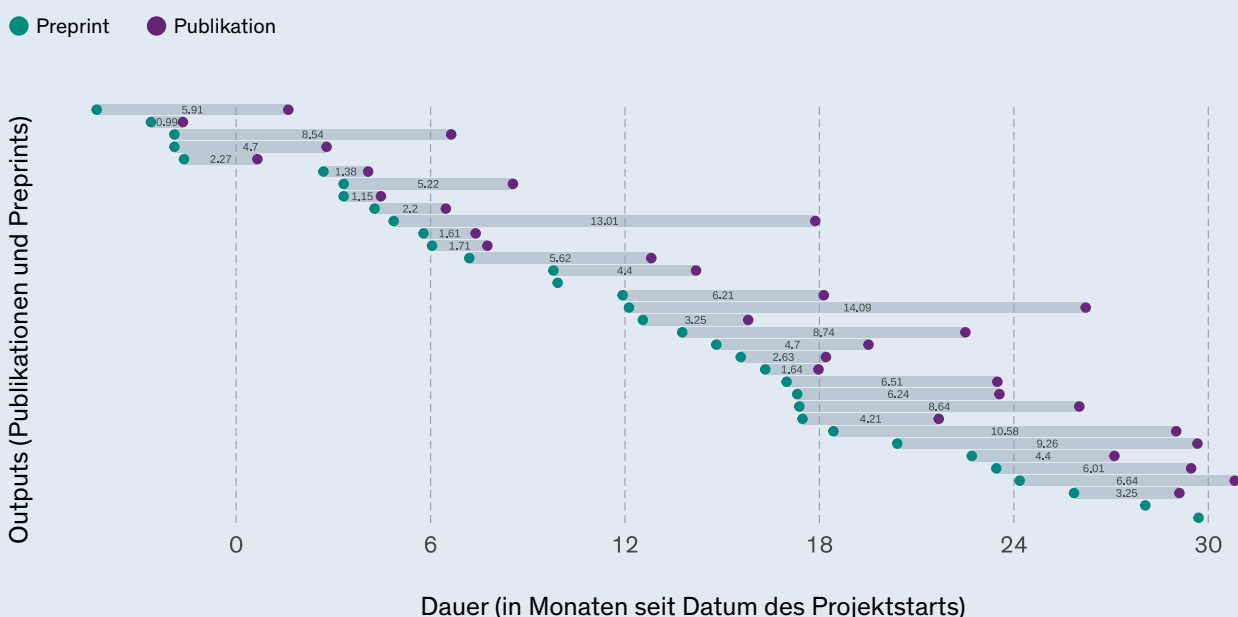


Abbildung adaptiert nach Stalder, T., Holtz, Y. (2021): Extended Dumbbell Plot in R with ggplot2. R graph gallery. Zugang: r-graph-gallery.com/web-extended-dumbbell-plot-ggplot2.html. Datum: 15-08-2023.

Barrieren und Motivationen für das Schutzverhalten während der Corona-Pandemie. Die Forschungsergebnisse wurden den verantwortlichen Entscheidungsträgern im BAG zur Verfügung gestellt und unterstützten es bei der Entwicklung einer wirksamen Kommunikationsstrategie. So konnten sowohl die Planung der Impfkampagne als auch spätere Massnahmen von den Studien profitieren.

Unter diesen Gesichtspunkten kommen wir zum Schluss, dass das NFP 78 seinen Kernauftrag erfolgreich erfüllt hat. Zudem konnte das Programm auch Lehren für Forschungsprogramme in Krisenzeiten und darüber hinaus ziehen. Die zweijährige Laufzeit und der anfängliche Einsatz der finanziellen Mittel erwiesen sich als unzureichend für sich weiterentwickelnde Herausforderungen, die die Pandemie mit sich brachte – zum Beispiel die später aufkommenden Phänomene wie «Long Covid», neue Varianten und die Erwartung beschleunigter Forschungsprozesse. Diese Einschränkungen haben die Notwendigkeit eines flexibleren Ansatzes für die Programmdauer und die Ressourcenzuteilung sowie die Einführung schnellerer, aber dennoch stärkerer Forschungsprozesse deutlich gemacht.

Forschungsprojekt: Immunologische Risikovorhersage für Long Covid

Onur Boyman – Universitätsspital Zürich

Bernd Bodenmiller, Jakob Nilsson, Daniel Pinschewer

Die Ursachen für Long Covid sind noch weitgehend unklar. Eine detaillierte Untersuchung von immunologischen Markern im Blut hat Hinweise auf die Anfälligkeit für Long Covid geliefert. Die Forschungsgruppe erstellte ein Prognosemodell, das das Risiko für Long Covid vorhersagt, basierend auf den Faktoren Alter, Anzahl der Symptome während der Primärinfektion, Asthma in der Krankengeschichte und den gemessenen Blutkonzentrationen von IgM und IgG3. Das Prognosemodell wurde in einer zweiten, unabhängigen Kohorte mit 395 Covid-19-Patientinnen und Patienten getestet.

Dass SARS-CoV-2-spezifische Antikörper in Schleimhautflüssigkeiten von Personen gefunden werden konnten, die negativ auf SARS-CoV-2-spezifische Antikörper im Blut getestet wurden, war neu und unterstreicht die Bedeutung der Schleimhautimmunität gegen SARS-CoV-2. Auch die Daten über einzelne Klone von SARS-CoV-2-spezifischen B- und T-Zellen, die nach der Infektion weiterverfolgt wurden, charakterisierten zum ersten Mal die Faktoren, die für langlebige Zellen wichtig sind. Dies trug dazu bei, die Risikofaktoren für Long Covid mit Hilfe eines Risikokalkulators für Long Covid (PACS) zu identifizieren.

Darüber hinaus haben die Erfahrungen von Forschenden systemische Fragen beleuchtet, die das Zusammenspiel von Wissenschaft und Politik betreffen. Es besteht ein dringender Bedarf für eine institutionalisierte und belastbare Zusammenarbeit zwischen der Forschungsgemeinschaft und staatlichen Einrichtungen, insbesondere Gesundheitsbehörden. Die derzeitigen Rahmenbedingungen beruhen weitgehend auf Ad-hoc-Beziehungen und es fehlt an institutionalisierten tragfähigen Netzwerken und Prozedere, die dem Druck einer gross angelegten Krise standhalten können. Die Lösung dieser Fragen wird nicht nur dazu beitragen, uns auf künftige Gesundheitskrisen vorzubereiten, sondern auch das Forschungsökosystem robuster, flexibler und reaktionsfähiger für die komplexen Herausforderungen unserer vernetzten Welt zu machen.

In den folgenden Abschnitten skizzieren wir fünf Bereiche, in denen die NFP-78-Forschungsgemeinschaft Raum für Verbesserungen sieht. Wir haben eine Reihe von Empfehlungen formuliert, von denen wir hoffen, dass sie über die Gesundheitsforschung hinaus auch für eine breitere Gemeinschaft von Nutzen sind.

Krisen entwickeln sich auf unvorhersehbare Weise und dauern länger als angenommen

Das Nationale Forschungsprogramm NFP 78 «Covid-19» war ursprünglich als Zweijahresprogramm konzipiert und spiegelte die frühen Annahmen wider, dass die Pandemie nur von kurzer Dauer sein würde. Diese Annahmen beruhten auf der zu Beginn der Krise vorherrschenden Einschätzung, die durch begrenzte Daten und Unkenntnis des SARS-CoV-2-Virus bestimmt war. Dieser optimistische Zeitrahmen war zwar verständlich, brachte aber eine Reihe von Herausforderungen hervor, die sich durch den Verlauf der Entwicklung der Situation ergaben.

Der Zweijahresrahmen schränkte die Flexibilität des Programms ein, sich anzupassen und Ressourcen für neue Problembereiche bereitzustellen, die erst später auftauchten. So traten beispielsweise Phänomene wie «Long Covid», neu auftretende Varianten und Veränderungen im Verständnis der Übertragungswege (von Tröpfchen- zu Aerosolübertragung), um nur einige wenige zu nennen, erst lange nach Beginn des Programms in den Vordergrund. Ausserdem mussten angesichts der zeitlichen Begrenzung auf zwei Jahre viele Forschungsprojekte abgeschlossen werden, als ihre Themen gerade an Relevanz gewannen, was zu einer Diskrepanz zwischen den Forschungszeitplänen und den Erfordernissen der Praxis führte. Insgesamt erschwerte die kurze Laufzeit eine den neu entstandenen Herausforderungen angepasste Zuweisung von Ressourcen.

Forschungsprojekt: Entwicklung eines Echtzeit-SARS-CoV-2-Biosensorsystems zur Verbesserung der Sicherheit des Gesundheitspersonals

Walter Zingg – Universitätsspital Zürich

Die Übertragung des Virus über die Luft wurde als kritisches Problem erkannt. Ziel dieses Projekts war es, ein Instrument zur Bewertung des Ausmasses der SARS-CoV-2-Exposition in Spitälern und Pflegeheimen zu entwickeln. Die Forschungsgruppe entwickelte einen Biosensor zum Virusnachweis und zur Überwachung der Viruskonzentration. Das Echtzeit-Nachweissystem trägt zu Erkenntnissen über die Rolle der luftübertragenen SARS-CoV-2-Übertragung und zur Risikobewertung für Beschäftigte im Gesundheitswesen bei. Die Überwachung erleichtert die Verfolgung der epidemiologischen Situation, die Warnung vor zunehmenden Infektionsrisiken, die Identifizierung von Schlüsselfaktoren, die zur Virusausbreitung auf der Covid-Station führen sowie das Verständnis der Übertragungsdynamik.

Empfehlungen

Längere Dauer: Um den Einschränkungen eines festen Zeitrahmens zu begegnen, sollten künftige Forschungsprogramme zur Bewältigung einer Krise eine längere Laufzeit in Betracht ziehen. So könnte beispielsweise ein klassisches Vierjahresprogramm mittelfristige Anpassungen ermöglichen. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass ein längerer Zeitrahmen auch die Gefahr birgt, Ressourcen zu binden, wodurch die Fähigkeit zur Bewältigung anderer Krisen eingeschränkt werden könnte. Eine Lösung könnte darin bestehen, regelmässige Meilensteine einzubauen, an denen die Schwerpunkte und die Ressourcenzuweisung neu bewertet werden.

Stufenweiser Ansatz: Die Umsetzung eines stufenweisen Ansatzes, bei dem der Umfang und die Dauer der Projekte auf der Grundlage von Zwischenbewertungen angepasst werden, könnte von Vorteil sein. Dies erhöht zwar den Verwaltungsaufwand, aber die Vorteile der Flexibilität

innerhalb der geplanten Forschungsphasen könnten die Nachteile überwiegen. Straffere Verwaltungsabläufe könnten zudem den zusätzlichen Aufwand mindern.

Krisen bringen Probleme hervor, die zu Beginn noch gar nicht sichtbar sind

Wie bei vielen Forschungsprogrammen wurde auch beim NFP 78 der Grossteil der Mittel zu Beginn auf der Grundlage der Auswahl der 28 finanzierten Projekte zugewiesen. Dieser Ansatz ist typisch für die meisten Forschungsprogramme, bei denen die Forschungsfragen und Herausforderungen klar definiert sind. Im Zusammenhang mit einer sich rasch weiterentwickelnden Krise wie der Covid-19-Pandemie erwies sich diese Methode jedoch als nicht ideal. Die anfänglichen Annahmen trugen dem unvorhersehbaren Charakter der Krise und dem Auftauchen neuer, kritischer Forschungsbereiche im Laufe der Zeit zu wenig Rechnung.

Die Zuweisung von Ressourcen im Voraus machte es schwierig, sich auf neue Forschungsfragen einzustellen, die erst im Laufe der Pandemie auftauchten, wie zum Beispiel Long Covid, neue Varianten und die Übertragung durch Aerosole, um nur einige zu nennen. Ohne zu einem späteren Zeitpunkt des Programms verfügbare Ressourcen konnten potenziell transformative Forschungsbereiche nicht abgedeckt werden, was zu verpassten Gelegenheiten für wichtige Erkenntnisse führte.

Forschungsprojekt: Screening von SARS-CoV-2 Antikörpern mit Hochdurchsatz-Nano-Immunassay

Sebastian Maerkl – EPFL Lausanne
Isabella Eckerle

Die Forschungsgruppe entwickelte und validierte neue Technologien, die eine kosteneffiziente, gross angelegte Sero-Überwachung ermöglichen, und setzte diese lokal in Genf und Lausanne ein, um die Sero-Überwachungsprogramme in dieser Region zu unterstützen. Durch die Entwicklung von Ansätzen zur Entnahme von geringem Volumen von Blut am Zeigefinger entfällt die Notwendigkeit, Serum und gleichzeitig venös Blut zu entnehmen. Die Verwendung dieses Tests trägt zu Erkenntnissen über die Serokonversion in der Allgemeinbevölkerung und bei Kindern bei und ermöglicht eine kinderfreundliche Untersuchung von Pandemie-Ausbrüchen. Das System wurde auch zur Untersuchung von Schleimhaut-Antikörperreaktionen verwendet, was die Bedeutung der Entwicklung von SARS-CoV-2-Impfstoffen unterstreicht, die eine Schleimhautimmunität auslösen. Die Ergebnisse zur infektiösen Viruslast deuten darauf hin, dass Impfstoffe das Übertragungsrisiko für die bedenklichen Delta- und Omicron-BA.1-Varianten senken können und somit einen Nutzen für die öffentliche Gesundheit haben, der über den individuellen Schutz vor schwerer Krankheit hinausgeht. Die innovative Hochdurchsatz-Mikrofluid-Technologie wird nun vom Start-up-Unternehmen Adaptyv Biosystems genutzt, das im Rahmen des NFP 78-Projekts gegründet wurde.

Empfehlungen

Gestaffelte Zuteilung: Eine gestaffelte Zuweisung von Ressourcen könnte es einem Programm ermöglichen, sich dann an neue Herausforderungen anzupassen, wenn diese auftreten. Auch wenn dieser Ansatz eine häufigere Bewertung und Neuzuweisung von Mitteln erfordert, könnten diese Dreh- und Angelpunkte von unschätzbarem Wert sein, um sich an unvorhergesehene

Herausforderungen anzupassen. Ein zusätzlicher Vorteil besteht darin, dass dadurch auch Patientengruppen einbezogen werden können, die erst im Laufe der Krise auftauchen. Trotzdem ist es von entscheidender Bedeutung, dass die Ressourcen von Anfang an in vollem Umfang zur Verfügung stehen. Im weiteren Verlauf einer Krise kommt es unweigerlich zu einem Gewöhnungseffekt, der es sehr viel schwieriger macht, engagierte Ressourcen zu erhalten, selbst wenn die negativen Auswirkungen der Krise genauso schwerwiegend oder stärker sind als zu Beginn.

Dynamischer Überprüfungsprozess: Die Einführung eines dynamischen, fortlaufenden Überprüfungsprozesses für die Ressourcenzuweisung stellt sicher, dass die Mittel dorthin geleitet werden, wo sie am meisten benötigt werden. Dies erhöht zwar die Komplexität, aber auch die Fähigkeit, schnell umzuschwenken – und könnte somit den entscheidenden Unterschied bei der Bearbeitung dringender Forschungsfragen ausmachen.

Forschung kann schnell sein

Die Dringlichkeit der Covid-19-Pandemie erforderte eine starke Beschleunigung aller Aspekte des Forschungsprozesses. Der Krisenmodus war nicht nur ein Phänomen des NFP 78, sondern spiegelte die weltweite Dringlichkeit wider, die Auswirkungen der Pandemie zu verstehen und zu mildern. Anfängliche Bedenken, dass die Geschwindigkeit die Qualität beeinträchtigen könnte, wurden schnell zerstreut, da sich die Forschungsgemeinschaft erfolgreich an das rasant sich wandelnde Umfeld anpasste. Die Projekte des NFP 78 publizierten rasch und machten ausgiebig Gebrauch von Vorabdrucken, um den raschen Transfer der gewonnenen Erkenntnisse zu beschleunigen.

Bürokratische Prozesse wie Genehmigungen von Ethikkomitees und Finanzierungsfristen können die Forschung verlangsamen. Diese wurden jedoch zügig abgewickelt, was das Potenzial des Systems für Geschwindigkeit ohne Abstriche bei der Integrität verdeutlicht. Die eigentliche Herausforderung besteht in der Frage, ob dieses Tempo auch nach der Krise beibehalten werden kann. Eine Rückkehr zu langsameren Prozessen könnte als Rückschritt angesehen werden, vor allem wenn nachgewiesen wurde, dass schnellere Abläufe ohne Qualitäts- oder Integritätsverlust möglich sind.

Forschungsprojekt: Kombinierte epidemiologische und molekulare Untersuchung von drei nosokomialen Ausbrüchen einer SARS-CoV-2-Kreuzinfektion

Stephan Harbarth – HUG Genf
Samuel Cordey, Walter Zingg

An der Durchführung von Studien über nosokomiale Ausbrüche von SARS-CoV-2 an drei Spitalstandorten in der Abteilung für Rehabilitation und Geriatrie des HUG Genf waren sowohl Patienten als auch Mitarbeitende des Gesundheitswesens beteiligt. Anschliessend entwickelte die Forschungsgruppe «Escape Covid-19», einen spielerischen Lernkurs (Serious Game) für Mitarbeitende in der Pflege, Betreuung und Unterstützung in allen Bereichen des Gesundheitswesens. In vier Alltagssituationen zu Hause, auf dem Weg zur Arbeit, am Arbeitsplatz und im Kontakt mit Patienten, Bewohnenden und Klienten wird das richtige Präventionsverhalten diskutiert und veranschaulicht. In ihrer Veröffentlichung zeigen die Forschenden, dass das Serious Game «Escape Covid-19» die Bereitschaft der Beschäftigten im Gesundheitswesen erhöht, ihr Verhalten in Bezug auf Infektionsprävention und -kontrolle (IPC) zu ändern. Um eine möglichst weite Verbreitung zu erreichen, wurde die Webplattform vom Bundesamt für Gesundheit und verschiedenen anderen Akteuren des Gesundheitswesens wie dem Schweizerischen Roten Kreuz, Spitex Schweiz, Curaviva, H+, Insos, senesuisse, FMH, Public Health, KOGS (Oda) und anderen Organisationen unterstützt.

Empfehlungen

Überprüfen und bewahren: Eine umfassende Überprüfung der beschleunigten Prozesse würde aufzeigen, welche Aspekte dauerhaft in das Forschungsökosystem integriert werden können. Tempo ist zwar ein Vorteil, aber es ist wichtig zu bedenken, dass ein immerwährender Krisenmodus zu noch mehr Stress innerhalb des Forschungsökosystems oder zu potenziellem Übersehen führen kann. Daher sollte ein ausgewogener Ansatz in Betracht gezogen werden, der die Geschwindigkeit dort beibehält, wo sie einen Mehrwert bringt, ohne die Qualität zu beeinträchtigen.

Institutionalisierung von schnellen Genehmigungen: Verfahren, die während der Krise beschleunigt wurden, wie z. B. Genehmigungen von Ethikkomitees, könnten institutionell angepasst werden, um in normalen Zeiten ein schnelleres Tempo beizubehalten.

Zukunftssicher machen: Schaffung eines Rahmens für die rasche Aktivierung von beschleunigten Forschungsmodi bei künftigen Krisen. Dies würde einen raschen Übergang zum schnelleren Forschungsbetrieb ohne eine anfängliche Anpassungsphase und ein mögliches Chaos ermöglichen. Besonderes Augenmerk sollte auf Engpässe aufgrund von Lockdowns und logistischen Herausforderungen gelegt werden.

Vorabdrucke nutzen: Die NFP 78-Forschungsgemeinschaft nutzte in erheblichem Umfang Preprint-Server zur raschen Verbreitung von Ergebnissen. Preprints bieten eine Möglichkeit, Daten und Erkenntnisse fast in Echtzeit zu teilen, was die Verbreitung von Wissen erheblich beschleunigt. Während kritische Stimmen oft auf das Fehlen von Peer-Reviews als Nachteil hinweisen, kann die schnelle Feedbackschleife der globalen Forschungsgemeinschaft im Allgemeinen als «informeller» Überprüfungsmechanismus dienen. Darüber hinaus kann ein Peer-Review nach der ersten Preprint-Veröffentlichung erfolgen, wodurch eine längerfristige Qualitätskontrolle gewährleistet wird. Zu den Bedenken in Bezug auf Preprint-Veröffentlichungen gehören unter anderem das Fortbestehen veralteter oder widerlegter Daten und Hypothesen auf Preprint-Servern sowie die vorzeitige Verbreitung ungeprüfter Behauptungen in den Medien.

Förderung von Open Science: Offene wissenschaftliche Initiativen, zu denen unter anderem frei zugängliche Veröffentlichungen, open Data und offene Methodik gehören, sollten stärker gefördert werden. Die wissenschaftliche Reaktion auf die Covid-19-Pandemie hat erheblich von der gemeinsamen Nutzung von Daten, Methoden und Ergebnissen profitiert. Diese Praktiken erhöhen die Transparenz, ermöglichen eine solidere Prüfung durch Fachkollegen und beschleunigen die Anwendung von Forschungsergebnissen. Sie sind in allen wissenschaftlichen Bereichen anwendbar.

Durch die Umsetzung dieser Empfehlungen kann die Forschungsgemeinschaft die Vorteile beschleunigter Prozesse nutzen, ohne Qualitätseinbußen hinnehmen zu müssen, und damit einen neuen Standard für Effizienz in der Forschung setzen.

Krisen als neue Normalität

Traditionell wurden Forschungsprogramme so konzipiert, dass sie unter «normalen» Bedingungen optimal funktionieren, während Krisenszenarien als Ausnahmezustände betrachtet wurden, die aussergewöhnliche Reaktionen erfordern. Diese Sichtweise passt zunehmend nicht mehr zu den Realitäten unserer vernetzten Welt, in der Krisen häufig, komplex und

weitreichend sind. Die Annahme, dass wir bei Bedarf einfach in einen Krisenmodus «umschalten» können, verliert ihre Gültigkeit.

Das herkömmliche Modell ist von Natur aus reaktiv, d.h. es werden erst dann Ressourcen mobilisiert und Prozesse angepasst, wenn eine Krise bereits eingetreten ist. Dies lässt wenig Raum für proaktive Massnahmen, um die Auswirkungen der Krise abzumildern. Wenn man davon ausgeht, dass Krisen selten sind, sind die Forschungsprogramme nicht auf die zunehmende Häufigkeit und Komplexität moderner Krisen – von Pandemien bis zum Klimawandel – vorbereitet. Ausserdem kann die plötzliche Notwendigkeit, in den Krisenmodus zu wechseln, Ressourcen belasten und zu Ineffizienzen führen, da das System nicht auf ein dauerhaftes Krisenmanagement ausgelegt ist.

Forschungsprojekt: Agentenbasierte Verfolgung der Ausbreitung von Krankheiten

Kay Axhausen – ETH Zurich

Alexander Erath, Melissa Penny, Thomas Van Boeckel

Die Forschungsgruppe hat die Software MatSim (Multi-Agent Transport Simulation) mit den Ergebnissen der Mobilitätsstudie MOBIS: Covid-19 rasch erweitert. Während viele bisherige Modelle von einer homogenen Bevölkerung ausgingen, basiert die neue Plattform auf einzelnen Personen und deren heterogenen Merkmalen, z.B. Vorerkrankungen und Verhaltensmustern. Durch die zusätzliche Einbeziehung von Mobilitätsgewohnheiten konnte berechnet werden, ob sich mehrere Personen in denselben Räumen und Fahrzeugen aufhalten. Die dadurch präzisere Vorhersage der Virenausbreitung ermöglichte zum einen Prognosen für zukünftige Entwicklungen, wie z.B. die Belegung von Intensivbetten in Spitälern, die durch das Projekt im Vergleich zur ersten Pandemiewelle massiv an Präzision gewonnen haben. Zum anderen konnte die Wirksamkeit geplanter Strategien besser vorhergesagt werden, was bei der Bewertung von Schutzmassnahmen wie Reisebeschränkungen hilfreich war. Insgesamt können solche Instrumente die Effizienz der Pandemiebewältigung erhöhen, wie ihr Einsatz beispielsweise in der Swiss National COVID-19 Science Task Force gezeigt hat.

Empfehlungen

Kontinuierliche Bereitschaft: Ein neues operatives Paradigma sollte aufgenommen werden, das von einem ständigen Zustand einer leichten Krise ausgeht und sicherstellt, dass jedes Forschungsprogramm stets auf eine schnelle Mobilisierung ausgerichtet ist. Auch wenn dies wie eine Über-Vorbereitung erscheinen mag, rechtfertigen die zunehmende Häufigkeit und Unvorhersehbarkeit von Krisen diesen Ansatz.

Resilienz in Systeme einbauen: Forschungsprozesse sollten entwickelt werden, die von Natur aus flexibel sind und schnell skaliert oder angepasst werden können. Anstatt Krisen als Ausnahmen zu betrachten, die eine komplette Überarbeitung der Standardabläufe erfordern, müssen krisenresistente Funktionen in die Standardprozesse integriert werden. Dazu gehören regelmässig aktualisierte Notfallpläne, spezielle Krisenreaktionsteams und die Echtzeitüberwachung globaler Ereignisse, die eine Krise auslösen können.

Durch die Annahme dieser Empfehlungen können sich Forschungsprogramme besser an die Realität einer zunehmend vernetzten und krisenanfälligen Welt anpassen und sicherstellen, dass sie bei der nächsten Krise noch wirksamer reagieren können.

Dieses im Jahr 2020 durchgeführte Projekt ermöglichte die Entwicklung von Methoden zur Messung von SARS-CoV-2-RNA im Abwasser, mit deren Hilfe die Dynamik der Covid-19-Erkrankung in der Bevölkerung verfolgt werden konnte. Diese Pionierarbeit bildete die Grundlage für die nationale Abwasserüberwachung. Seit 2023 nehmen 14 Kläranlagen teil, die etwa 25 % der Schweizer Bevölkerung abdecken. Die im Abwasser gemessenen Viruslasten dienen auch zur Abschätzung der effektiven Reproduktionszahl unabhängig von den gemeldeten Fällen und werden durch veränderte Ausscheidungsraten nur schwach beeinflusst. In Zeiten intensiver klinischer Tests stimmen die relativen Trends der gemeldeten Fälle und des Abwassers gut überein. Da seit Januar 2023 deutlich weniger Menschen getestet werden, bleiben Abwasseranalysen eine objektive Informationsquelle für die Krankheitsdynamik. Darüber hinaus gibt die Sequenzierung von SARS-CoV-2 in Abwasserextrakten auch Aufschluss über die Zirkulation neuer bedenklicher Varianten. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieses Projekts wurde die nationale Überwachung auf andere Atemwegsviren wie Influenza und RSV ausgeweitet.

Verstärkung der Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft und staatlichen Institutionen

Die Covid-19-Pandemie hat ein unterschätztes und daher übersehenes Problem in den Vordergrund gerückt: Die Partnerschaft zwischen der wissenschaftlichen Gemeinschaft und den staatlichen Institutionen war nicht ausreichend entwickelt, um dem enormen Druck einer Pandemiekrise standzuhalten. In der Schweiz ist dies besonders überraschend, da das Land über robuste Mechanismen zur Übertragung wissenschaftlicher und technologischer Fortschritte in den Privatsektor verfügt. Die ursprüngliche Annahme, dass die bestehenden Kommunikationskanäle und die Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft und Gesundheitsbehörden im Krisenfall ausreichen würden, hat sich bei der Covid-19-Pandemie nicht bewahrheitet.

Vor allem in der Anfangsphase der Pandemie schien es eine Trennung zwischen der wissenschaftlichen Gemeinschaft und den staatlichen Einrichtungen zu geben, was zu einer verwirrenden Kommunikation über Massnahmen und deren wissenschaftliche Begründung führte. Diese Verwirrung unterstreicht die Notwendigkeit, die Beziehungen und Kommunikationskanäle zwischen der wissenschaftlichen Gemeinschaft und den Regierungsinstitutionen bereits lange vor dem Eintreten einer Krise zu stärken. Im Vergleich zum Wissens- und Technologietransfer in den privaten Sektor ist der Transfer in staatliche Einrichtungen aufgrund der zahlreichen Einschränkungen bei der Politikgestaltung komplexer. Diese Komplexität unterstreicht die Notwendigkeit einer belastbaren und institutionalisierten Zusammenarbeit zwischen der wissenschaftlichen Gemeinschaft und staatlichen Institutionen.

Research Project: Daily life experiences of Covid-19 in the canton of Vaud

Patrick Bodenmann – Universität Lausanne

Murielle Bochud

Die medizinisch-anthropologische Studie ergänzte die epidemiologischen quantitativen Methoden, die im Rahmen von SeroCovid, einer serologischen Studie zur Bestimmung der Covid-19-Immunität auf kantonaler Ebene, eingesetzt wurden. Durch die solide interdisziplinäre Zusammenarbeit hat das Projekt zur Entwicklung von Public-Health-Strategien beigetragen, die sich empirisch an den Lebensbedingungen der Menschen orientieren und das Zusammenspiel von Umwelt-, sozialen und biologischen Faktoren für die Gesamtbevölkerung und spezifische Gruppen berücksichtigen.

Empfehlungen

Akademisch-öffentliche Partnerschaften verstärken: Eine der wichtigsten Lehren aus der erfolgreichen Zusammenarbeit der akademischen Forschung mit dem privaten Sektor ist die Wirksamkeit institutionalisierter Mechanismen des Wissenstransfers. Ähnliche Modelle könnten für staatliche Einrichtungen entwickelt werden, um eine nahtlosere Übertragung wissenschaftlicher Erkenntnisse aus der Forschung in den politischen Entscheidungsprozess zu gewährleisten, wobei die unterschiedlichen Bedingungen für Forschung und Politikgestaltung zu berücksichtigen sind.

In kollaborative Plattformen investieren: Schaffung von Plattformen und Rahmenbedingungen, die den ständigen Dialog und die Partnerschaft zwischen Forschenden und Gesundheitsbehörden erleichtern. Besonderes Augenmerk sollte auf gemeinsame Forschungsprojekte, gemeinsame Fortbildungen und die Institutionalisierung der Zusammenarbeit gelegt werden. Das eher traditionelle Beratungsmodell bleibt zwar wichtig, aber echte Wirkung wird nur durch eine stärkere, zielorientierte, praktische und belastbare Zusammenarbeit erzielt.

Bereitschaft der Politik: Die Stärkung belastbarer, institutionalisierter und transparenter Systeme ist essentiell um zu gewährleisten, dass die Regierungsinstitutionen auf dem neuesten Stand der wissenschaftlichen und technologischen Entwicklungen bleiben, was eine schnellere Entscheidungsfindung ermöglicht. Das Modell der Zusammenarbeit wird entscheidend dazu beitragen, dass wir besser auf die Integration wissenschaftlicher Erkenntnisse in künftigen Krisen vorbereitet sind.

Die Schweiz positioniert sich besser, indem sie sich diesen Herausforderungen stellt, damit sie wirksam auf künftige Krisen reagieren und sicherstellen kann, dass die öffentliche Politik auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen beruht.



Überlegungen zu künftigen Gesundheitskrisen

Pandemien und andere Gesundheitskrisen werden leider auch in Zukunft unvermeidlich sein. Deshalb ist es wichtig, dass wir Lehren aus Covid-19 ziehen. Die im Rahmen des NFP 78 und anderswo durchgeführten Forschungsarbeiten haben zwar wesentlich zum Verständnis der Covid-19-Pandemie beigetragen, aber wir haben auch gesehen, dass die Zusammenarbeit zwischen den Universitäten und Hochschulen, die für die akademische Wissensgenerierung zuständig sind, und den Gesundheitsbehörden, die für die politische Entscheidungsfindung verantwortlich sind, noch verbesserungswürdig ist.

Das aktuelle Modell der Gesundheitsforschung, einschliesslich der Rollen- und Aufgabenteilung, ist im Dokument «Forschungskonzept Gesundheit 2021-2024» des Bundesamts für Gesundheit (BAG) gut dargestellt. Gemäss diesem Modell generieren verschiedene Akteure wie Gesundheitsinstitutionen, politische Instanzen, Behörden und die Öffentlichkeit den Forschungsbedarf und melden diesen an das BAG. Das BAG legt dann die Forschungsprioritäten fest: Es führt einen Teil der Analysen selbst durch und vergibt Forschungsprojekte an Hochschulen und andere wissenschaftliche und private Institutionen. Sobald die Ergebnisse vorliegen, gibt das BAG das Wissen an die Akteure weiter, von denen die Nachfrage ausgeht.

Die Covid-19-Pandemie hat gezeigt, dass dieses Modell für eine Gesundheitskrise nicht gut geeignet ist. Erstens ist es viel zu langsam, wenn es mit sich schnell ausbreitenden Krisen wie einer Pandemie konfrontiert wird. Zweitens wird es der Realität der heutigen Wissenschaft und der akademischen Welt nicht gerecht. In diesem Modell beschränkt die Zusammenarbeit zwischen Universitäten und Gesundheitsbehörden die Rolle der ersteren auf die eines blossen Anbieters von Forschungswissen auf der Grundlage der Nachfrage der Beteiligten. Während der Pandemie hat sich jedoch gezeigt, dass die Forschung eine entscheidende Rolle bei der Früherkennung und bei der Pandemiebekämpfung insgesamt spielt. Forschende der Hochschulen, die auf ihrem Gebiet führend und international bestens vernetzt sind, sind oft in der Lage, sich entwickelnde Situationen und den entsprechenden Forschungsbedarf als Erste zu erkennen, sogar noch vor anderen Beteiligten. Gleichzeitig sind sich die Forschenden oft nicht der Bedürfnisse und Einschränkungen bewusst, mit denen die Gesundheitsbehörden konfrontiert sind. Aus all diesen Gründen sollte die Forschungsgemeinschaft nicht nur als Wissensvermittler auftreten, sondern sich viel stärker an einer aktiven und praktischen Forschungszusammenarbeit mit dem BAG und anderen Akteuren beteiligen, um den dringenden Bedarf an Forschung und Evidenz zu ermitteln. Da für diese Forschung häufig Daten und Erkenntnisse aus der Praxis benötigt werden, ist eine erfolgreiche Durchführung dieser Tätigkeit nur durch eine Zusammenarbeit zwischen Forschung und Akteuren wie dem BAG möglich – kein Akteur kann dies allein tun.

Es ist wichtig, dass diese Kooperationen strukturell und institutionell verankert werden. Bisherige Kooperationen stützten sich weitgehend auf persönliche, organisch gewachsene Netzwerke. Diese sind zwar wertvoll, aber sie sind schlicht nicht stabil genug, um den Belastungen einer grossen Krise standzuhalten. Notfälle treiben Menschen in verschiedene Richtungen, und wichtige Personen sind aus verschiedenen Gründen plötzlich nicht mehr verfügbar, auch weil sie selbst betroffen sind. Daher ist es wichtig, kontinuierliche Prozesse zu entwickeln, die eine Forschungszusammenarbeit zwischen den akademischen Akteuren und den Gesundheitsbehörden ermöglichen. Solche kontinuierlichen Prozesse ermöglichen auch den Aufbau von Vertrauen mit den jeweiligen Menschen und ihrer Kultur, was vor allem in einer sich schnell entwickelnden Krise entscheidend ist.

Die Notwendigkeit einer verstärkten Forschungszusammenarbeit

Eine stärkere institutionelle Forschungszusammenarbeit zwischen akademischen Institutionen und dem BAG sowie anderen Akteuren ist daher sehr wünschenswert. Konkrete Modelle müssen von allen beteiligten Akteuren erarbeitet werden. Wir unterbreiten hier einige Vorschläge, die sich aus den Erfahrungen während der Pandemie in der Schweiz und im Ausland ergeben haben

In der aktuellen Debatte über das Zusammenspiel von Wissenschaft und Politik liegt der Schwerpunkt auf wissenschaftlichen Beratungsgremien in Krisenzeiten. Obwohl dies in der Absicht verständlich ist, birgt ein solcher Ansatz die Gefahr, dass die Rolle der Wissenschaft zu eng gesehen wird. Das episodische Beratungsmodell «auf Abruf» ist während der Covid-19-Krise an seine Grenzen gestossen. Ein Modell der kontinuierlichen, aktiven Zusammenarbeit zwischen Forschenden und Gesundheitsbehörden würde nicht nur dazu beitragen, Redundanzen zu vermeiden, sondern auch die Qualität und Aktualität der wissenschaftlichen Erkenntnisse verbessern, die in politische Entscheidungen einfließen. Ein Modell der kontinuierlichen Zusammenarbeit würde auch eine bessere Anpassungsfähigkeit und schnellere Reaktionszeiten in sich rasch entwickelnden Krisensituationen ermöglichen. Vor diesem Hintergrund wäre es effektiver, akademisches Fachwissen als integralen Bestandteil einer institutionalisierten Zusammenarbeit zu behandeln, die im Idealfall zu einer evidenzbasierten Politikgestaltung führt.

Ein Modell für kontinuierliche Forschungszusammenarbeit

Um eine robuste und effektive Partnerschaft aufzubauen, die Krisen standhält und den sich entwickelnden Forschungsanforderungen gerecht wird, schlagen wir ein ganzheitliches Modell für eine kontinuierliche Forschungszusammenarbeit zwischen akademischen Einrichtungen und staatlichen Institutionen vor. Dieses Modell, das noch im Detail ausgearbeitet werden muss, sollte drei Schlüsselkomponenten umfassen:

Gemeinsame Ph.D.-Programme: Die Universitäten und das BAG sollten gemeinsame Ph.D.-Programme entwickeln, die akademische Stärken mit praktischen Bedürfnissen verbinden. Es müssen rechtliche und ethische Rahmenbedingungen für den Zugang zu Gesundheitsdaten entwickelt werden, wobei die Schweizer Datenschutzgesetze einzuhalten sind.

Regelmässige Austauschprogramme: Wissenschaftlichem Personal, einschliesslich Gastprofessoren von Gesundheitsbehörden soll die Möglichkeit gegeben werden, längere Zeit an Universitäten zu arbeiten. Dies könnte für beide Seiten wertvolle und produktive Chancen bergen. Ein solcher fachlicher Austausch würde nicht nur das gegenseitige Verständnis verbessern und den Austausch neuester Methoden erleichtern, sondern auch eine Kultur der Zusammenarbeit fördern, die für die rasche Lösung von Problemen in einer sich entwickelnden Krise notwendig ist.

Regelmässige Symposien: Es sollten regelmässig Treffen zwischen akademischen Forschenden, Expertinnen und Experten der Gesundheitsbehörden und Regierungsvertretern organisiert werden, um laufende Projekte zu diskutieren, Ergebnisse auszutauschen und Forschungslücken zu ermitteln. Ein solcher regelmässiger Austausch stärkt die Fähigkeit aller Beteiligten, in einer sich rasch verändernden Landschaft auf dem Laufenden zu bleiben. Dazu gehören die Durchführung von gemeinsamen Workshops, Nebenveranstaltungen, Präsentationen und Veröffentlichungen auf etablierten Konferenzen und Symposien.

Die wirksame Umsetzung eines solchen kooperativen, praxisorientierten Modells erfordert institutionelle Unterstützung. Es sollte nicht auf Einzelinitiativen beruhen, sondern braucht strukturelle Unterstützung, um krisenfest zu sein. Durch den Aufbau eines umfassenden Modells können wir nicht nur die Qualität und Aktualität der für die staatlichen Einrichtungen relevanten Forschung verbessern, sondern auch die Bereitschaft und Reaktionsfähigkeit des Gesundheitssektors auf künftige Krisen.



Wirkung des Forschungsprogramms

Das NFP 78 wurde nach der Ausrufung der «ausserordentlichen Lage» durch den Bundesrat am 16. März 2020 zügig gestartet. Am 30. April 2020 wurde ein Call for Proposals veröffentlicht, der eine ehrgeizige Frist für die Einreichung von Vorschlägen bis zum 25. Mai 2020 vorsah. Die Forschenden standen vor der gewaltigen Herausforderung, innerhalb eines knappen Zeitfensters von 25 Tagen qualitativ hochwertige und realisierbare Vorschläge auszuarbeiten. Trotz dieser zeitlichen Beschränkungen und der gestiegenen Erwartungen an die wissenschaftliche Qualität erhielt das Programm mit mehr als 190 Eingaben eine überwältigende Resonanz.

Die Projektauswahl im Rahmen des NFP 78 erfolgte in einem sorgfältigen Evaluationsverfahren durch ein Gremium von rund 30 Fachleuten, die sich bei ihren Bewertungen auf externe Peer Reviews stützten. Während in der Aufforderung zur Einreichung von Vorschlägen die Bedeutung der praktischen Anwendbarkeit hervorgehoben wurde, blieben die Ziele bezüglich der tatsächlichen Umsetzung etwas vage. Die Mehrzahl der bewilligten Projekte war eher auf die Grundlagenforschung ausgerichtet. Diese Ausrichtung war weitgehend dem Zeitpunkt geschuldet; im Mai 2020 waren das volle Ausmass und die Auswirkungen der Pandemie noch ungewiss. Folglich gab es nur begrenzte Möglichkeiten, die Projekte auf eine unmittelbare Umsetzung oder einen praktischen Nutzen zuzuschneiden.

Im Nachhinein ist klar, dass die durch die Pandemie verursachten Bedingungen einer unkomplizierten Umsetzung und einem Wissenstransfer, wie er in normalen Zeiten stattfinden würde, nicht förderlich waren. Vor dem Hintergrund überlasteter Gesundheitssysteme, erhöhter Sterblichkeitsraten und restriktiver Massnahmen wie Lockdowns und Quarantänen lag der Schwerpunkt natürlich auf dem unmittelbaren Krisenmanagement. Es ist wichtig anzuerkennen, dass die Gutachter des Programms selbst

mit den alltäglichen Anforderungen der Pandemie zu kämpfen hatten. Ihr Engagement bei der Gestaltung der Forschungsagenda war ein Zusatz zu den ohnehin schon belastenden Aufgaben.

Die einzigartigen Umstände, unter denen ein NFP zu Beginn einer Krise gestartet wird, und der enorme Zeitdruck werfen eine wichtige Frage auf: Inwieweit können Forschungsprogramme unter solchen Bedingungen zu einer raschen Umsetzung und zu frühen, gesicherten Ergebnissen führen? Die im Rahmen des NFP 78 gewonnenen Erkenntnisse sind für die Gestaltung künftiger Forschungsanstrengungen, insbesondere in Krisenzeiten, von grosser Bedeutung.

Einzelne Umsetzungsinstrumente und Wissenstransfer im NFP 78

Die ursprüngliche Aufforderung zur Einreichung von Vorschlägen im Rahmen des NFP 78 war in erster Linie auf den Erwerb von Wissen über die Pandemie ausgerichtet. Folglich wurde für das Programm kein umfassender Rahmen für die Wirkungsmessung festgelegt. Die verschiedenen Umsetzungsinstrumente wurden je nach den Erfordernissen der jeweiligen Situation entwickelt, da die Krise zeitkritisch war.

Projektanalyse zum Umsetzungspotenzial (2020)

Die von Markus Ehrat, EK Biosciences und Innosuisse Innovation Mentor, durchgeführte Projektanalyse zielte darauf ab, diejenigen Projekte zu identifizieren, die das

grösste Potenzial für eine effektive Umsetzung aufweisen. Kurz nach der Auswahl der Forschungsprojekte initiiert, trug EK Biosciences massgeblich dazu bei, zeitnahe und umsetzbare Auswertungen für das weitere Vorgehen zu generieren.

Von den 28 geförderten Projekten wurden vier als Projekte mit hohem Umsetzungspotenzial bewertet, während bei weiteren sieben Projekten davon ausgegangen wurde, dass sie unmittelbare Auswirkungen auf den angestrebten Wissens- und Technologietransfer (WTT) haben. Der Bewertungsrahmen konzentrierte sich in erster Linie auf branchenbezogene Indikatoren wie Technology Readiness Levels (TRL), Patentaussichten und Marktanalysen. Die Identifizierung von Projekten mit hoher kurzfristiger Wirkung hätte möglicherweise ausgeweitet werden können, wenn in der Programmausschreibung die Erwartungen an den WTT explizit formuliert und als Auswahlkriterien herangezogen worden wären. Der zeitliche Rahmen verhinderte jedoch eine solch akribische Festlegung der Parameter.

Unterstützung für Express-Implementierung von drei Projekten (2021)

Aus der Projektanalyse ergaben sich drei Projekte mit besonders grossem Potenzial für eine rasche Umsetzung. Diese wurden von Januar bis März 2021 zügig vorangetrieben, obwohl sie sich noch im Anfangsstadium befanden und gleichzeitig Forschung und Umsetzung unter einen Hut bringen mussten. EK Biosciences spielte eine wirksame Rolle bei der Erleichterung dieser doppelten Ausrichtung.

Die erwarteten Ergebnisse dieser drei Initiativen waren für das Pandemiemanagement von unmittelbarer Bedeutung. Dazu gehörten das von der Harbarth-Forschungsgruppe am HUG Genf entwickelte Serious Game «Escape Covid-19» für Mitarbeitende des Gesundheitswesens und die von der Maerkl-Forschungsgruppe an der EPFL geleitete Plattform zur Überwachung der Seroprävalenz. Auch die Forschungsgruppe Ohnmacht an der Universität Luzern, die nicht-pharmazeutische Interventionen für Reisende entwickelt hat, hatte aufgrund der Projektanalyse einen greifbaren Nutzen für frühzeitige Eindämmungsmassnahmen erwarten lassen.

Aufgrund der beschränkten Mittelzuweisung des NFP 78 konnte die Umsetzung dieser Projekte mit grosser erwarteter Wirkung nicht weiter unterstützt werden. Die Machbarkeit einer beschleunigten Umsetzung wurde in der Folge mit den betroffenen Technologie- und Anwendungsempfängern diskutiert. Gemäss ihrem gesetzlichen Auftrag konnte Innosuisse die Projekte nur im Rahmen ihrer bestehenden Mittel unterstützen. Das BAG bildete zu diesem Zeitpunkt eine interne Task Force und konzentrierte sich auf die Betreuung des öffentlichen Gesundheitswesens. Dadurch war es nicht in der Lage, diese Projekte zeitnah zu prüfen und zu finanzieren, um sie sofort umzusetzen.

Diese Erfahrung macht ein strukturelles Problem in der Schweiz deutlich, das den Wissens- und Technologietransfer zu staatlichen Einrichtungen betrifft. Um dieses Problem zu lösen, ist ein spezieller Rahmen erforderlich, der eine stärkere, systematischere und institutionelle Zusammenarbeit zwischen der wissenschaftlichen Gemeinschaft und staatlichen Institutionen fördert. Unsere entsprechenden Empfehlungen sind in den Abschnitten «Forschung im Krisenmodus» und «Überlegungen zu künftigen Gesundheitskrisen» dargelegt.

Implementierungsprogramm NFP 78 (2021)

Um die rasche Anwendung von Forschungsergebnissen besser zu nutzen, wurde 2021 unter dem Dach des NFP 78 ein gezieltes Implementierungsprogramm gestartet. Im Rahmen dieses Programms wurden Projektvorschläge unterstützt, die sowohl auf das aktuelle als auch auf das künftige Krisenmanagement ausgerichtet waren. Die Aufforderung zur Einreichung von Vorschlägen war vielfältig und umfasste Umsetzungsprojekte, Innovationsmentoring, kollaborative Forschungsinitiativen und den Austausch zwischen Wissenschaft und Praxis.

Das Programm zeichnete sich durch seine rasche Einführung, seine Anpassungsfähigkeit und sein Bottom-up-Konzept aus, das die Forschenden dazu ermutigte, ihre eigenen Projektideen zu entwickeln und einzureichen. Die Abschlussberichte der sieben umgesetzten Projekte wiesen meist auf einen Erfolg hin. Die Beteiligung am Programm war jedoch begrenzt, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass ein Grossteil der Projekte des NFP 78 auf die Grundlagenforschung ausgerichtet war. Um die Attraktivität des Programms zu steigern, könnten

über eine Mentorenschaft hinausgehende, greifbarere Angebote erforderlich sein – wie der Zugang zu Patentrecherchen, Bewertungen der Betriebsfreiheit, regulatorische Beratung oder direkte Verbindungen zu Industriepartnern.

Implementierungsprogramm SNF Sonderausschreibung Coronaviren (2022)

Das NFP 78 wurde vom SNF aufgefordert, Projekte aus der SNF Sonderausschreibung Coronaviren aufzunehmen. Da dafür kein zusätzliches Budget vorgesehen war, übernahm die private Stiftung Les Mûrons die Finanzierung einer Auswahl dieser Projekte. Die zusätzlichen Mittel wurden für die Kommunikationsunterstützung dieser Projekte sowie für ein Implementierungsprogramm verwendet.

Das Umsetzungsschema für Projekte der SNF Sonderausschreibung Coronaviren entsprach demjenigen des NFP 78 und bot vier verschiedene Projekttypen an. Obwohl das Programm mit einem Bottom-up-Ansatz auf Zugänglichkeit abzielte, wurden nur eine Handvoll Projekte eingereicht. Ein Faktor, der zu dieser geringen Resonanz beitrug, war der Zeitpunkt der Lancierung des Programms, der mit dem Ende des Forschungszeitraums der Sonderausschreibung zusammenfiel. Zu diesem Zeitpunkt hatten mehrere Forschungsgruppen ihre Projekte bereits abgeschlossen.

SNF-Corona-Forschungskonferenz in Thun (2023)

Im Rahmen der SNF-Corona-Forschungskonferenz im März 2023 in Thun, die sich auf den wissenschaftlichen Dialog und den aktuellen Stand der Covid-19-Forschung konzentrierte, wurde das Thema der Umsetzung sowie des Wissens- und Technologietransfers (WTT) proaktiv in einer begleitenden Sitzung behandelt. An dieser Break-out Session nahmen Vertretungen der Industrie und der Innosuisse teil, und es wurden ausgewählte Projekte aus dem NFP 78 vorgestellt, die einen praktischen Anwendungsbezug haben. Die Projektverantwortlichen berichteten über ihre WTT-Erfahrungen und Hindernisse, während ein Mentor weitere interessante Möglichkeiten von Innosuisse zur Umsetzung von Forschungsergebnissen in die Praxis aufzeigte.

Anforderungen an die Umsetzung und den Wissenstransfer im NFP 78

In der Ausschreibung des NFP 78 wurde hervorgehoben, dass neben der Spitzenforschung auch die öffentliche Kommunikation, die Einbindung von Interessengruppen und der Wissenstransfer zentrale Aufgaben sind. Die Direktive lautete, dass dieser Wissenstransfer eng mit wichtigen Stellen wie dem Bundesamt für Gesundheit und der Innosuisse abgestimmt werden sollte. Die Umsetzung dieser Vorgaben erwies sich im Rahmen eines krisenorientierten NFP als Herausforderung. Obwohl die Zusammenarbeit mit dem BAG und Innosuisse ihr grundlegendes Engagement unter Beweis stellte, waren die konkreten Ergebnisse begrenzt. Die Ressourcen des BAG waren durch dringliche Aufgaben stark beansprucht, während die kurze Dauer des NFP 78 eine sorgfältige Planung und Ausführung der Umsetzungs- und WTT-Strategien behinderte.

Die Schnelligkeit der Covid-19-Krise wirkte sich stark auf die Planung und Durchführung des NFP 78 aus. Angesichts des immensen Zeitdrucks begannen die Bemühungen zur Beurteilung potenzieller Projekte schon früh, immer mit dem Ziel, bestimmte Initiativen über den üblichen Rahmen des SNF hinaus zu beschleunigen. Auch bei den späteren Projekten wurde auf rasches Handeln Wert gelegt, da Tempo während der Pandemie ein entscheidender Faktor war.



Kommunikation

Die Strategie und die Managementprinzipien des Konzepts für den Wissens- und Technologietransfer (WTT) im NFP 78 legten einen starken Fokus auf die Kommunikation während der gesamten Programmdauer. Eine dynamische und agile Kommunikationsstrategie mit einem schlanken Entscheidungsprozess wurde implementiert, was eine rasche Aktivierung erster Kommunikationsmassnahmen ermöglichte. Die Kommunikationsaufgaben für die SNF Sonderausschreibung Coronaviren wurden ebenfalls in die allgemeinen Kommunikationsaktivitäten des NFP 78 integriert.

Angesichts des grundlegenden Charakters der NFP 78-Forschung lag ein Schwerpunkt auf der Förderung des Dialogs und des Wissensaustauschs mit allen Akteuren. Zudem wurde der Kommunikation über die sozialen Medien grosse Aufmerksamkeit geschenkt. Eine geplante Fokussierung auf die Medienarbeit erwies sich zeitweise als schwierig, da die Berichterstattung in den Mainstream-Medien oft von den Ereignissen der weltweiten Pandemie und nicht von den Hintergrundinformationen zu Grundlagenforschungsprojekten in der Schweiz geprägt war.

Die Kommunikationsstrategie des NFP 78 hatte deshalb die Ausrichtung, die Stakeholder einzubeziehen, um sicherzustellen, dass die wissenschaftlichen Erkenntnisse in die Entscheidungsprozesse einfliessen. Angesichts der rasanten Entwicklung der Pandemie war der Aufbau eines Dialogs zwischen Forschung, Politik und Gesellschaft anspruchsvoll, zumal vor dem Ausbruch des Coronavirus keine Strukturen für einen solchen Austausch bestanden.

Die Erwartung der Öffentlichkeit an schnelle Forschungsergebnisse führte zu einem Paradoxon: Wenn sich das öffentliche Interesse auf ein bestimmtes Forschungsthema konzentrierte, konnte das NFP 78 nur

mitteilen, dass die Forschung im Gange sei und die Ergebnisse noch ausstünden. Dies machte es schwierig, den Medien die Bedeutung der Schweizer Forschung innerhalb der internationalen Gemeinschaft zu vermitteln. Umgekehrt war die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit, wenn konkrete Ergebnisse aus den NFP 78-Projekten vorlagen, häufig bereits auf das nächste dringende Thema im Zusammenhang mit der Pandemie gerichtet.

In den folgenden Abschnitten werden sechs wichtige Kommunikationsmassnahmen im Rahmen des NFP 78 beschrieben.

Grundlegende Informationen über das Programm und seine Projekte

In einer frühen Phase des Programms wurden auf der NFP 78 Website Newsbeiträge aus den 28 Forschungsprojekten geschaltet und auf bevorstehende Forschungs- und Dialogveranstaltungen hingewiesen. Zur besseren Erläuterung des Umfangs und der Ziele des Forschungsprogramms diente eine Kurzbroschüre mit Fakten zum Programm erstellt und sowohl an die Medien als auch an interessierte Akteure verteilt.

Regelmässige und aktuelle News aus Projekten

Während sich die Aufmerksamkeit der Medien vor allem auf die neuesten Entwicklungen im Zusammenhang mit der Pandemie konzentrierte, bestand eine wichtige Aufgabe des NFP 78 darin, die verschiedenen Forschungsbereiche und Inhalte der Projekte im Programm

zu erklären. Zu diesem Zweck wurden Web-News-Artikel und zahlreiche Newsletter verfasst, die Hintergrundinformationen über die Schweizer Corona-Forschungsgemeinschaft im NFP 78 und die SNF Sonderausschreibung zu Coronaviren lieferten.

Während der dreijährigen Laufzeit des Programms entstanden rund 50 News zu Projekten in jeweils drei Sprachen, und verschiedene Newsletter boten vertiefte Einblicke in die Forschung im Rahmen des NFP 78 und der SNF Sonderausschreibung Coronaviren.

Aufgrund der raschen Entwicklung der Pandemie waren schnelle und flexible Kommunikationskanäle nicht nur für die Interaktion mit den Forschenden, sondern auch für die Information der Öffentlichkeit und insbesondere der Medienschaffenden von entscheidender Bedeutung. In der Anfangsphase der Pandemie diente die Social-Media-Plattform X (früher bekannt als Twitter) als wichtigste Plattform für den wissenschaftlichen Austausch und die Verbreitung von Informationen an die breite Öffentlichkeit. Es wurden über 300 Tweets über Programmaktivitäten verschickt, und die Verbreitung von Botschaften aus den Forschungsprojekten war bemerkenswert, zumal einige NFP 78-Forschende schnell den Status von wissenschaftlichen Meinungsführern, Meinungsführerinnen oder Influencern erlangten.

Ein bemerkenswertes Beispiel für diese Dynamik der sozialen Medien war ein «Twitter Space»-Event, das Ende November 2021, nach dem Auftauchen der Omicron-Variante, sehr kurzfristig organisiert wurde. Marcel Salathé, Präsident der Leitungsgruppe des NFP 78, lud die Forschenden Volker Thiel, Isabella Eckerle, Emma Hodcroft und Christian Althaus zu einem informativen Austausch und einer Diskussion ein. Die Veranstaltung zog mehr als 1'600 Teilnehmende an, die die Forschenden häufig zitierten.

Die Social-Media-Plattform X hat inzwischen an Glaubwürdigkeit eingebüsst, nachdem sie im Jahr 2022 ihre Richtlinien zur Überprüfung von Konten und Inhalten stark verändert hat. Das NFP 78 initiierte daher einen wissenschaftlichen Kanal auf der neuen dezentralen Social-Media-Plattform Mastodon. Bis heute hat Mastodon X nicht vollständig ersetzt, und viele Forschende fanden sich ohne einen schnellen und flexiblen Kommunikationskanal wieder, als sie die ursprüngliche Plattform verliessen.

Konfrontation mit Verschwörungstheorien

X diente zwar als flexible Plattform für den wissenschaftlichen Austausch und als wichtige Ressource für Medienschaffende, wurde aber auch zu einem Hauptinstrument für Individuen, um Fehlinformationen und Verschwörungstheorien zu verbreiten. Obwohl es Verschwörungstheorien schon immer gegeben hat, erreichten sie während der Covid-19-Pandemie einen neuen Umfang und ein neues Ausmass. Viele Forschende, die sich öffentlich äusserten, wurden heftig beleidigt und in einigen Fällen sogar bedroht. Sie waren auf die Intensität dieser Dynamik nicht vorbereitet und mussten Bewältigungsstrategien entwickeln, wie z.B. eine Auszeit von X zu nehmen oder die Verbreitung von öffentlichen Stellungnahmen ganz einstellen. Die Konferenzen des NFP 78-Programms boten ein Forum, um diese Phänomene und mögliche Gegenmassnahmen zu diskutieren.

Eine weitere Social-Media-Plattform, die für die Verbreitung von Verschwörungstheorien anfällig ist, ist YouTube. Das NFP 78 hat sich deshalb entschlossen, einen eigenen YouTube-Kanal einzurichten, um glaubwürdige wissenschaftliche Informationen über die Pandemie zu verbreiten. Neben kurzen Videos zu einzelnen Forschungsprojekten und Ausschnitten aus Programmkonferenzen hat das NFP 78 eine Videoserie produziert, die die Ergebnisse verschiedener Projekte des NFP 78 und der SNF Sonderausschreibung Coronaviren präsentiert.

Wissenschaftlicher Austausch – virtuell und face-to-face

Die erste NFP 78-Programmkonferenz fand im April 2021 mit fast 200 Teilnehmenden virtuell statt. In virtuellen Poster- und Breakout-Sitzungen erkundeten die Forschenden neue Wege für den wissenschaftlichen Dialog. Die Podiumsdiskussionen konzentrierten sich auf schnelle wissenschaftliche Ergebnisse, den Wissens- und Technologietransfer (WTT) und breitere Gespräche mit politischen und gesellschaftlichen Akteuren. Die Teilnehmenden aus Forschung und Politik betonten die Bedeutung eines regelmässigen Dialogs zwischen Forschenden und Entscheidungsträgern.

Als sich das Jahr 2021 dem Ende zuneigte und sich abzeichnete, dass die Coronavirus-Pandemie länger dauern würde als ursprünglich angenommen, lud das NFP 78 zu einer wissenschaftlichen Online-Konferenz «Reality Check» ein. Die 100 Teilnehmer hatten Gelegenheit, ihre Studienpläne zu aktualisieren und die neuesten Entwicklungen der Pandemie zu diskutieren.

Im Mai 2022 konnte sich die NFP 78-Forschungsgemeinschaft zum ersten Mal persönlich treffen und kam zur zweiten Programmkonferenz in Interlaken zusammen. Zu den wichtigsten Vorträgen gehörten eine wissenschaftliche Analyse der Covid-19-Situation in der Schweiz von Tanja Stadler, der ehemaligen Präsidentin der Swiss National Covid-19 Science Taskforce, und Einblicke in die künftigen Pandemieszenarien der WHO von Annelies Wilder-Smith, Mitglied der Leitungsgruppe des NFP 78.

Im März 2023 bildete die SNF-Corona-Forschungskonferenz in Thun sowohl den Abschluss des NFP 78 als auch den Startschuss für das neue Forschungsprogramm «Covid-19 in der Gesellschaft» (NFP 80). An der Konferenz nahmen Forschende aus dem NFP 78, dem NFP 80, der SNF Sonderausschreibung Coronaviren sowie aus Inno-suisse- und EU-assoziierten Coronavirus-Forschungsprojekten teil.

Förderung des Dialogs

Eines der wichtigsten Kommunikationsziele war es, den Dialog zwischen Forschenden, der Politik und der Öffentlichkeit zu fördern. Diese Initiative begann 2021 durch eine Zusammenarbeit mit der nationalen Konferenz von Public Health Schweiz, an der verschiedene NFP 78-Projekte ihre Forschung vorstellten oder an Podiumsdiskussionen teilnahmen.

Im September 2021 wurde der Kommunikations- und Krisenmanagementansatz des NFP 78 an der Science-Comm, der grössten Schweizer Konferenz für Wissenschaftskommunikation, vorgestellt.

Die Bemühungen, mit der medizinischen und klinischen Gemeinschaft in Kontakt zu treten, wurden bei mehreren Gelegenheiten deutlich. Im Februar 2022 nahm das NFP 78 an einem Webinar teil, das von den Solothurner Spitälern veranstaltet wurde, um den Austausch zwischen Forschenden, Klinikern und Allgemeinmedizinerinnen zu fördern. Zudem durfte sich das Programm an der SAFE ID Konferenz über Infektionskrankheiten in

Engelberg vorstellen und an Podiumsdiskussionen teilnehmen. Darüber hinaus wurden an der Jahrestagung 2022 der Schweizerischen Gesellschaft für Mikrobiologie einige der vielversprechendsten Projekte des Programms vorgestellt und diskutiert.

Im Rahmen seiner dialogorientierten Ziele entwickelte das NFP 78 eine Strategie, um die Kommunikation zwischen der Forschungsgemeinschaft und der Arbeitswelt zu verbessern. In Zusammenarbeit mit dem Schweizerischen Gewerbeverband sgV wurde im August 2022 in Bern ein nationaler Dialoganlass organisiert. Fast 100 Teilnehmende aus der Corona-Forschungsgemeinschaft und aus Wirtschaft und Gewerbe nahmen daran teil. Diskussionen im Stil eines World-Cafés ermöglichten einen intensiven Austausch unter den Teilnehmenden. Einer der Höhepunkte der Veranstaltung war die Debatte zwischen Marcel Salathé, dem Präsidenten der Leitungsgruppe des NFP 78, und Casimir Platzer, dem Präsidenten von GastroSuisse. Die Veranstaltung zeigte, wie wichtig ein offener Dialog als Grundlage für künftige Kooperationen ist.

Medienarbeit

Während der gesamten Pandemie dominierte Covid-19 die Medienberichterstattung. Die Aufmerksamkeit der Medien zu gewinnen, stellte sich für das NFP 78 als Herausforderung heraus, denn die Forschungsprojekte konzentrierten sich in erster Linie auf die Grundlagenforschung und boten nicht die brandaktuellen Nachrichten, die die Pandemie täglich erforderte. Journalistische Anfragen konzentrierten sich meist auf Themen wie Impfungen, Long Covid oder Gain of Function-Forschung. Trotzdem gab das NFP 78 sieben Medienmitteilungen heraus, in denen auf spezifische Forschungsprojekte und den allgemeinen Stand der Schweizer Corona-Forschung hingewiesen wurde. Im September 2022 fand im Medienzentrum des Bundeshauses in Bern eine nationale Pressekonzferenz statt, an der erste Ergebnisse vorgestellt wurden. Eine Abschlussmedienkonferenz im November 2023 bildete den Schlusspunkt des Forschungsprogramms.

Danksagung

Der Erfolg des NFP 78 ist das Ergebnis der engagierten Bemühungen zahlreicher Einzelpersonen und Organisationen, denen wir unseren tief empfundenen Dank aussprechen. Wir möchten allen Forschenden unsere Anerkennung aussprechen, die ihre Zeit, ihr Fachwissen und ihr intellektuelles Potenzial eingesetzt haben, um das Forschungsgebiet voranzubringen. Ihr Engagement für eine grundsätzliche wissenschaftliche Arbeit bildete das Rückgrat dieses Programms.

Besondere Anerkennung gebührt den Mitgliedern der Leitungsgruppe, deren strategischer Weitblick und leitende Aufsicht von unschätzbarem Wert waren. Wir sind auch unseren Partnern im akademischen, staatlichen und privaten Sektor für ihre Zusammenarbeit und finanzielle Unterstützung zu Dank verpflichtet, die es uns ermöglicht haben, neue wissenschaftliche Spitzenleistungen zu erzielen.

Wir danken allen, die an der Kommunikation beteiligt waren, für ihre dynamischen und flexiblen Strategien zur Förderung unserer Forschung und zur Kontaktaufnahme mit der breiteren Öffentlichkeit. Ihre Arbeit hat entscheidend dazu beigetragen, dass unsere wissenschaftlichen Ergebnisse über die akademische Sphäre hinaus Wirkung zeigen.

Unser Dank gilt auch Public Health Schweiz, der Schweizerischen Gesellschaft für Mikrobiologie und anderen wissenschaftlichen Organisationen und Konferenzen, die unseren Forschenden Plattformen für die Präsentation ihrer Arbeit und für wichtige interdisziplinäre Dialoge geboten haben.

Weiter danken wir den Medien, die sich für unsere Arbeit interessiert und dazu beigetragen haben, sie einem breiteren Publikum zugänglich zu machen, obwohl die Kommunikation komplexer wissenschaftlicher Forschung in

Zeiten einer globalen Krise eine Herausforderung darstellt.

Schliesslich danken wir der breiten Öffentlichkeit und den Stakeholdergruppen für ihr Interesse und ihr Engagement für unsere Forschung. Ihr Engagement ist unerlässlich, um wissenschaftliche Erkenntnisse wirkungsvoll in die Praxis zu überführen.



Teil II

**Übersicht Forschungs-
projekte und Fazite
zu den wissenschaftlichen
Modulen**

Fazit Modul 1

Grundlegende Aspekte der Biologie, Pathogenität und Immunogenität von SARS-CoV-2



Olivier Terrier, International Center for Research in Infectious Diseases, Lyon (Frankreich)

Mit dem Auftauchen eines neuen humanpathogenen Virus war es von entscheidender Bedeutung, die grundlegenden Aspekte seiner Biologie und der damit verbundenen Mechanismen in Bezug auf Immunogenität und Pathogenese zu verstehen. Die Herausforderung für die Forschenden bestand darin, bei Null anzufangen und grundlegende Fragen zu beantworten, indem sie ihr Fachwissen und ihr bisheriges Know-how, das sie bei der Untersuchung anderer Viren und Pathologien erworben hatten, nutzen. Die sechs in diesem Forschungsmodul ausgewählten Projekte haben diese Herausforderung gemeistert und zu einem besseren Verständnis der Biologie von SARS-CoV-2 beigetragen. Damit konnten sie den Weg für diagnostische, prophylaktische und therapeutische Anwendungen ebnen.

Besseres Verständnis der Aspekte einer Immunantwort

Die erste grundlegende Frage bestand darin, die beiden Aspekte der Immunreaktion gegen Covid-19 besser zu verstehen: eine positive antivirale Reaktion sowie die Etablierung eines immunologischen Langzeitgedächtnisses auf der einen Seite und eine schädliche Reaktion auf der anderen. Durch den Aufbau einer prospektiven, multizentrischen und kontrollierten Covid-19-Kohorte identifizierte die Gruppe von Onur Boyman spezifische Unterschiede in den angeborenen Immun- und Antikörperreaktionen zwischen leichten und schweren Fällen von Covid-19. Dieses Projekt hat auch die Bedeutung der Schleimhautimmunität gegen SARS-CoV-2 hervorgehoben, da spezifische Antikörper in den Schleimhautflüssigkeiten von Personen gefunden wurden, die in ihrem Blut negativ auf spezifische SARS-CoV-2-Antikörper getestet wurden. Die Gruppe fand zudem heraus, dass Long Covid (LC) mit Risikofaktoren (höheres Alter, Asthma, Schweregrad)

und ausgeprägten Veränderungen im Immunglobulinrepertoire verbunden war, wobei im Blut von Personen mit Long Covid niedrige Gesamt-IgM- und/oder IgG3-Werte gemessen wurden. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurde ein Vorhersagemodell erstellt und in einer unabhängigen Kohorte validiert. Ausserdem wurde ein LC-Risikorechner entwickelt und öffentlich zugänglich gemacht. Die Gruppe von Michel Gillet untersuchte die schädliche Auswirkung der Interferon (IFN)-Reaktion, wobei sie sich insbesondere mit den Covid-19-Hautmanifestationen befasste, die mit mittelschweren und schweren Formen der Krankheit einhergehen. Im Rahmen dieses Projekts wurde eine STING-abhängige Typ-I-IFN-Signatur nachgewiesen, die in erster Linie von Makrophagen in der Nähe von Endothelzellschäden vermittelt wird. Dieses Projekt lieferte eine mechanistische Grundlage für die pathologischen Reaktionen auf Typ-I-IFN bei Covid-19 sowie einen aufschlussreichen Konzeptnachweis für die Entwicklung von wirtsspezifischen Therapien.

Mechanismen der durch Covid-19 verursachten Gefässschäden

Eine weitere wichtige Frage, die in diesem Forschungsmodul untersucht wurde, betrifft die grundlegenden Mechanismen der durch Covid-19 verursachten Gefässschäden - ein Aspekt der Pathologie, der noch immer kaum verstanden ist. Das von Yvonne Döring geleitete Forschungsprojekt hat neue In-vitro- und In-vivo-Modelle entwickelt, um die produktive Infektion von SARS-CoV-2 in vaskulären Zellen, einschliesslich des Endothels, glatter Muskelzellen, Perizyten und Zellen der Blut-Liquor-Schranke zu untersuchen. Menschliche Endothelzellen scheinen für eine SARS-CoV-2-Infektion nicht empfänglich zu sein, jedoch führt die Infektion zu einer erhöhten

und anhaltenden Expression von Zelloberflächenmolekülen, die mit der Aktivierung von Endothelzellen verbunden sind. Die vaskuläre Entzündungsreaktion von SARS-CoV-2 kann daher in vitro reproduziert werden. Anhand von In-vitro-Modellen der menschlichen Blut-Hirn-Schranke und der Blut-Zerebrospinal-Schranke konnte das Team zeigen, dass iPSC-abgeleitete zerebrale mikrovaskuläre Endothelzellen und zerebrale perizytenähnliche Zellen für eine Infektion durch SARS-CoV-2 refraktär sind, was wahrscheinlich auf die fehlende Expression von Angiotensin-Converting-Enzym (ACE2) zurückzuführen ist. Im Gegensatz dazu wurden Aderhautplexusepithelzellen, die die Barriere zwischen Blut und Liquor bilden, produktiv in einer ACE2-abhängigen Weise mit SARS-CoV-2 infiziert. In dem von Matthias Hediger geleiteten Projekt wurde die Rolle von ACE2-assoziierten Aminosäuretransportern bei der Blockierung des Viruseintritts während der Infektion aufgezeigt. Interessanterweise sind Mutationen in den Genen, die für diese Transporter kodieren und die bei bestimmten Stoffwechselkrankheiten beobachtet werden, mit dem Verlust dieser blockierenden Funktion verbunden. Darüber hinaus konnten sie in der Arzneimittelforschung neue Peptide identifizieren, die den viralen Rezeptor ACE2 imitieren. Interessanterweise blockieren diese ACE2 nachahmenden Peptide den Eintritt von SARS-CoV-2 in menschliche Zellen erheblich, was einen neuen interessanten Weg für die Entwicklung einer auf den Wirt ausgerichteten Therapie eröffnet.

Umsetzung neuer Erkenntnisse in antivirale Moleküle oder Impfstoffe

Ein grosser Teil der Forschung war direkt der Stärkung unserer Abwehr gegen SARS-CoV-2 gewidmet, indem neue Erkenntnisse in antivirale Moleküle oder Impfstoffe umgesetzt wurden. Das strukturbasierte rationale Design ist vielversprechend, um den Prozess der Identifizierung antiviraler Wirkstoffkandidaten zu beschleunigen, muss aber noch optimiert werden, um dem Bedarf an schnellem Hochdurchsatz-Screening unter biologisch relevanten Bedingungen gerecht zu werden. Das von Meitian Wang geleitete Projekt hat einen Rahmen für die strukturbasierte antivirale Entwicklung unter Einsatz modernster makromolekularer Röntgenkristallographie entwickelt, einschliesslich eines schnellen Strukturscreenings zur Entdeckung neuer und bestehender antiviraler Wirkstoffe und der Erforschung von Wechselwirkungen zwischen viralen Proteinen und antiviralen Substanzen bei physiologischer Temperatur. Es hat diese Methoden

auf mehrere für SARS-CoV-2 kodierte Proteine angewandt. Mit diesen Werkzeugen konnte das Team Hochdurchsatzsynthese und Hochdurchsatzkristallographie kombinieren, um die Hauptprotease von SARS-CoV-2 (3CLpro) ins Visier zu nehmen. Im weiteren konnten sie Ansätze zur Neupositionierung von Wirkstoffen für andere Komponenten der SARS-CoV-2-Replikationsmaschinerie (nsp3/PLpro) durchführen und dabei Verbindungen aufzeigen, von denen einige potenziell in einem breiten Spektrum gegen alle Coronaviren wirksam sind. Das von Volker Thiel geleitete Gemeinschaftsprojekt, das Fachwissen in den Bereichen RNA-Biologie, zelluläre Translation, molekulare Virologie und In-vivo-Modelle vereint, bestand darin, die Schwachstellen des Virus zu identifizieren, wenn es die zelluläre Maschinerie für seine eigene Replikation nutzt. Genauer gesagt konzentrierte sich das Projekt auf die Beeinflussung der Wirts-Translation durch das Virus mit dem Ziel, abgeschwächte Lebendimpfstoffe gegen SARS-CoV-2 herzustellen, indem verschiedene Strategien erforscht wurden, die die Translation der viralen mRNA beeinflussen. Zwei Ansätze, die Deoptimierung von Codon-Paaren (CPD) oder die Erhöhung der Anzahl von Codons, die mit einer einzigen Mutation zu einem Stoppcodon werden können (One-to-Stop-Codon, OTS), haben zu zwei vollständig abgeschwächten SARS-CoV-2-Impfstoffkandidaten geführt, die nach der Infektion/Impfung eine schützende Immunantwort hervorrufen. Diese beiden Impfstoffkandidaten haben die vorklinischen Studien erfolgreich bestanden und sind nun in die GMP-Produktionsphase eingetreten, um Impfstoffdosen für klinische Versuche der Phase I/II am Menschen zu erzeugen - in Zusammenarbeit mit einem Unternehmen. Es wurden auch andere Ansätze erforscht, bei denen die Translationskinetik oder Modifikationen der viralen RNA zum Einsatz kommen und die wahrscheinlich zu weiteren abgeschwächten Lebendimpfstoffkandidaten führen werden. Dieser originelle Ansatz könnte das bestehende Impfstoffarsenal, das hauptsächlich auf der mRNA-Technologie und Adenovirus-Vektoren basiert, ideal ergänzen.

Bedeutung für die künftige Forschung über neu auftretende Pandemien

Dieses Forschungsmodul umfasst ein breites Spektrum von Leistungen in sechs Projekten und spiegelt die gemeinsamen Bemühungen von 19 engagierten Forschungsteams mit über 60 Forschenden wider. Aus dieser Zusammenarbeit sind bis heute 23 Veröffentlichungen hervorgegangen, daneben Patente, Anträge

auf Diagnostik und Arzneimitteltests sowie eine grosse Zahl nationaler und internationaler Kooperationen. Auch wenn eine umfassende Bewertung der Auswirkungen der Projekte noch verfrüht ist, liegt ihr unbestrittener Beitrag darin, dass sie entscheidende Wissenslücken in der Biologie von SARS-CoV-2 und den zugrunde liegenden immunpathogenen Mechanismen geschlossen haben. Dieses wachsende Wissen wurde in neue therapeutische Strategien umgesetzt, die sowohl auf den Wirt als auch auf das Virus abzielen, sowie in bahnbrechende Impfstoffinnovationen. Darüber hinaus haben diese Projekte eine Reihe von Instrumenten und Methoden hervorgebracht, deren Anwendungsmöglichkeiten über ihren unmittelbaren Anwendungsbereich hinausgehen. Diese Fortschritte sind vielversprechend für die Bewältigung künftiger Herausforderungen, die sich durch neu auftretende zoonotische Viren am Horizont abzeichnen.

Forschungsprojekt

Immunologische Risikovorhersage für Post-Covid-19-Syndrom oder Long Covid

Onur Boyman, Universitätsspital Zürich
Bernd Bodenmiller, Jakob Nilsson, Daniel Pinschewer

Mit dem Auftreten der Pandemie des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS-CoV-2) wollten wir zum Verständnis der Immunreaktionen nach einer SARS-CoV-2-Infektion beitragen. Daher haben wir die Immunantwort zu verschiedenen Zeitpunkten nach einer SARS-CoV-2-Infektion charakterisiert..

Hintergrund

Mit dem Auftreten der SARS-CoV-2-Pandemie war es von entscheidender Bedeutung, die positiven und negativen Immunreaktionen nach einer SARS-CoV-2-Infektion zu verstehen, die Covid-19 verursacht. Während die positiven Immunreaktionen die Eliminierung von SARS-CoV-2 und ein langfristiges immunologisches Gedächtnis umfassen, könnten die schädlichen Reaktionen mit SARS-CoV-2-vermittelten Immunkrankheiten zusammenhängen.

Ziel

Wir haben eine prospektive, multizentrische und kontrollierte Covid-19-Kohorte aufgebaut, um zwei Hauptziele zu untersuchen. Für das erste Ziel haben wir die Immunantwort auf die Primärinfektion mit SARS-CoV-2 untersucht. Beim zweiten Ziel bestimmten wir verschiedene immunologische Marker der Immunität, darunter SARS-CoV-2-spezifische B- und T-Zellen, jeweils sechs und 12 Monate nach der primären SARS-CoV-2-Infektion. Diese Ergebnisse wurden mit den klinischen Daten unserer Studienteilnehmenden verglichen.

Resultate

Anhand unserer Covid-19-Kohorte haben wir die angeborene und adaptive Immunantwort während der akuten und der Gedächtnisphase nach einer SARS-CoV-2-Infektion charakterisiert. Wir beobachteten Unterschiede in der angeborenen Immun- und Antikörperreaktion zwischen Personen mit leichter und schwerer SARS-CoV-2-Infektion. Zudem fanden wir SARS-CoV-2-spezifische Antikörper in Nasensekreten, Tränen und im Speichel einer Untergruppe von Personen, die im Blut negativ auf SARS-CoV-2-spezifische Antikörper getestet wurden. Darüber hinaus konnten wir zum ersten Mal einzelne Klone von SARS-CoV-2-spezifischen B- und T-Zellen 6-12 Monate nach der Infektion verfolgen, was es uns ermöglichte,

die Faktoren zu charakterisieren, die für langlebige Gedächtnis-B- und T-Zellen wichtig sind.

Als sich Ende 2020 herausstellte, dass ein beträchtlicher Teil der von Covid-19 betroffenen Personen anhaltende Symptome entwickelte, die einen bis mehrere Monate andauerten, begannen wir mit der Erforschung dieses Zustands, der als Long Covid (LC), Post-Covid-19-Syndrom, post-akutes Covid-19-Syndrom oder post-akute Folgen von Covid-19 bekannt wurde. Wir stellten fest, dass LC häufiger bei Personen auftrat, deren Konzentrationen von zwei Antikörper-Unterklassen, nämlich Immunglobulin M (IgM) und G3 (IgG3), die für die frühe Abwehr von Krankheitserregern bzw. für die antivirale Reaktion wichtig sind, niedriger als normal waren. Dieser Rückgang der IgM- und IgG3-Titer wurde in einer externen Kohorte validiert. Darüber hinaus stellten wir fest, dass ein höheres Alter, allergisches Asthma bronchiale in der Anamnese und der klinische Schweregrad während der akuten Covid-19-Erkrankung das Risiko einer LC signifikant erhöhten.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Unsere Feststellung, dass Antikörper in Schleimhautflüssigkeiten von Personen gefunden werden konnten, die negativ auf Antikörper im Blut getestet wurden, war die erste dieser Art und unterstreicht die Bedeutung der Schleimhautimmunität. Ebenso haben unsere Daten über Klone von SARS-CoV-2-spezifischen B- und T-Zellen, zum ersten Mal die Faktoren charakterisiert, die für langlebige Zellen wichtig sind. Darüber hinaus haben wir dazu beigetragen, die Risikofaktoren für Long Covid zu identifizieren.

Forschungsprojekt

Folgen einer SARS-CoV-2 Infektion bei Herzkreislauferkrankungen

Yvonne Döring, University of Bern
Britta Engelhardt, Nadia Mercader, Robert Rieben

Kurzatmigkeit und Lungenschäden sind Schlüsselsymptome einer schweren Covid-19-Erkrankung. Bei vielen Personen treten Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Nierenversagen und Zentralnervensystem-Störungen auf. Über die Mechanismen der durch Covid-19 verursachten Gefässschäden ist jedoch zu wenig bekannt.

Hintergrund

Die Schädigung des Herz-Kreislauf-Systems ist ein wesentlicher Faktor für die Sterblichkeitsrate durch Covid-19. Um diese Zusammenhänge zu verstehen, müssen die Mechanismen der SARS-CoV-2-Infektion in den Zellen der Gefässwand aufgeklärt werden. Der Haupteintrittspunkt von SARS-CoV-2 ist ACE2, das in Gefässwandzellen in allen Organen vorkommt. Das Wissen, wie sich die SARS-CoV-2-Infektion auf Gefässe auswirkt, ist der Schlüssel zur Charakterisierung der klinischen Symptome und neuen Behandlungen

Ziel

Wir untersuchten die Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion in Gefässwandzellen, Zellen der Blut-Hirn-Schranke und der Herzmuskulatur. Mit Hilfe von Genexpressionsprofilen haben wir die Entzündungsreaktion des Immunsystems und die virusbedingten Veränderungen untersucht. Die komplexeren Auswirkungen einer Infektion, wurden in Zebrafischen und Mäusen erforscht. Tierversuche ermöglichten es, das Herz-Kreislauf-System zu untersuchen, um ein besseres Verständnis von Covid-19 zu erlangen.

Resultate

Wir verwendeten menschliche Endothelzellen (EC), um die Interaktion von SARS-CoV-2 mit der Gefässwand zu untersuchen. Menschliche EC zeigten keine produktive Virusreplikation bei einer Aussetzung von SARS-CoV-2. Die Behandlung von ECs mit SARS-CoV-2-Spike-Protein führte zu einer erhöhten und anhaltenden Expression von Zelloberflächenmolekülen, die mit der EC-Aktivierung zusammenhängen. Der vaskuläre Entzündungseffekt kann in vitro reproduziert werden. Wir fanden heraus, dass iPSC-abgeleitete mikrovaskuläre Endothelzellen des Gehirns und Perizyten-ähnliche Zellen des Gehirns gegenüber einer Infektion refraktär sind, möglicherweise aufgrund der fehlenden ACE2-Expression. Im Gegensatz dazu wurden Aderhautplexus-Epithelzellen, die die Blut-Liquor-Schranke bilden, in Abhängigkeit von ACE2

produktiv infiziert. Zebrafische wurden für die toxikologische Bewertung von über 150 Wirkstoffen verwendet. Die meisten Verbindungen, mit Ausnahme von Baricitinib, führten zu Entwicklungsstörungen bei Zebrafischlarven. Um Modelle für die Untersuchung der kardiovaskulären Folgen einer Infektion zu entwickeln, haben wir eine transgene Zebrafischlinie erzeugt, die menschliches ACE2 überexprimiert, um die Infektion in Herzmuskelzellen und Blutgefässen zu untersuchen. Ausserdem haben wir zwei Mausmodelle entwickelt, die zu kardiovaskulären Erkrankungen neigen, und sie 4 bzw. 12 Wochen mit einer westlichen Diät gefüttert. Einige Mäuse wurden mit einem an ACE2 bindenden Spike-Protein behandelt, während andere direkt infiziert wurden. Die mit Spike behandelten weiblichen Mäuse wiesen eine anhaltende Entzündung auf, die durch eine erhöhte Anzahl von Leukozyten und entzündlichen Zytokinen im Blut gekennzeichnet war. Ausserdem wiesen infizierte weibliche Tiere eine erhöhte Anzahl alveolärer Makrophagen in der Lunge auf. Während das Ausmass der atherosklerotischen Läsionen in keiner der Gruppen beeinflusst wurde, zeigten infizierte Weibchen eine verstärkte Entzündung des arteriellen Endothels.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Wir haben neuartige In-vitro- und In-vivo-Modelle entwickelt, um die produktive Infektion von SARS-CoV-2 in Gefässzellen wie Endothel, glatten Muskelzellen, Perizyten und Zellen der Blut-Liquor-Schranke zu untersuchen. Diese Modelle ermöglichen es, die zellspezifischen und systemischen Auswirkungen der SARS-CoV-2-Infektion zu verfolgen, um ihre schädliche Funktion auf das Gefässsystem und nachfolgende Ereignisse wie thrombotische Komplikationen besser zu verstehen.

Forschungsprojekt

STING-Inhibitoren gegen SARS-CoV-2-Immunerkrankung

Michel Gilliet, CHUV Lausanne
Andrea Ablasser

Eine SARS-CoV-2-Infektion kann zu pulmonaler und systemischer Virusausbreitung mit verzögerten schädlichen hyperinflammatorischen Reaktionen unbekannten Ursprungs führen. Wir untersuchten dies und testeten STING-Inhibitoren zur Behandlung schädlicher Folgen von SARS-CoV-2 in präklinischen Modellen.

Hintergrund

Covid-19 kann zu schädlicher Lungenpathologie und extra-pulmonalen Komplikationen führen. Interferone Typ I (IFN) spielen eine zentrale Rolle bei der Immunpathogenese von Covid-19. Eine Induktion von Typ-I-IFNs in der Frühphase kann die Virusvermehrung begrenzen. Ein anhaltender Anstieg der Typ-I-IFN-Spiegel geht in der Spätphase der Infektion mit Hyperinflammation und einem schlechten Verlauf einher. Was die späten Typ-I-IFNs und die Hyperinflammation antreibt, wurde jedoch nicht verstanden.

Ziel

Zunächst konzentrierten wir uns auf die Covid-19-Hautmanifestationen. Die Profilerstellung ergab eine Typ-I-IFN-Signatur, die in erster Linie von Makrophagen in der Nähe von Endothelzellschäden vermittelt wurde. Frostbeulen, auch Covid-Zehen genannt, wurden meist bei asymptomatischen Personen beobachtet, bei denen Tests negativ ausfielen. Wir stellten daher die Hypothese auf, dass Personen mit Covid-Zehen zu einer robusten angeborenen Immunität gegen das Virus neigen.

Resultate

Makrophagen verschlingen sterbende Endothelzellen und nehmen die Selbst-DNA im zytosolischen Kompartiment über den cGAS-AMP-Synthase (cGAS)-Stimulator der Interferon-Gene (STING)-Weg wahr. Die Aktivierung des cGAS-STING-Wegs führte zur Produktion von Typ-I-IFNs durch Makrophagen. Somit ist der cGAS-STING-Stoffwechselweg ein Treiber der späten pathogenen Typ-I-IFN-Reaktion bei Hautläsionen.

Ein Lunge-auf-Chip-Modell zeigte, dass eine Infektion den cGAS-STING-Signalweg in Endothelzellen aktiviert, und dass der Tod der Endothelzellen eine Typ-I-IFN-Antwort in Makrophagen auslöst. Bei Mäusen reduzierte die Hemmung von STING die Lungenentzündung und verbesserte den Krankheitsverlauf.

Unsere Studie hat eine Grundlage für pathologische Typ-I-IFN-Reaktionen über eine intrinsische und extrinsische Aktivierung von cGAS-STING geschaffen.

Durch die Analyse von Hautläsionen im Frühstadium der Frostbeulen konnten wir eine transiente, von IRF7 abhängige Typ-I-Interferon-(IFN)-Signatur aufdecken, die durch die akrale Infiltration systemisch aktivierter plasmazytoider dendritischer Zellen (pDCs) angetrieben wird.

Periphere mononukleäre Blutzellen (PBMCs) von Patientinnen und Patienten zeigen bei SARS-CoV-2 und Influenza A eine erhöhte Produktion von IFN α , nicht aber Herpes Simplex Virus 1, was auf eine erhöhte Fähigkeit zur Erkennung von RNA-, aber nicht DNA-Viren hinweist. Weitere Untersuchungen zeigten, dass die pDCs von Personen mit Frostbeulen verstärkt auf den RNA-Sensor TLR7, nicht aber auf den DNA-Sensor TLR9 reagieren.

Unsere Studie etablierte ein zweistufiges Modell für die Immunpathologie von SARS-CoV-2-bedingten Frostbeulen: Eine verstärkte TLR7-Immunität in pDCs führt zu einer prompten Virusbeseitigung, was das Fehlen von Infektionsmarkern in den meisten Fällen erklärt. In der Folge führt die systemische Ausbreitung aktivierter pDCs und die Infiltration der Zehen, zu IFN-vermittelten Gewebeschäden, die sich klinisch als Frostbeulen manifestieren.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Es fehlt an Kenntnissen über die Mechanismen, die Entzündungsreaktionen auslösen. Dieses Projekt könnte die Rolle der angeborenen DNA-Immunität definieren und therapeutische Ziele liefern. Die klinische Entwicklung von STING-Inhibitoren wird von Pharmaunternehmen zur Behandlung der STING-assoziierten Vaskulopathie verfolgt. Die Studien haben das Potenzial, schnell von der Forschung in die klinische Anwendung überzugehen und möglicherweise die Behandlung von schwerem Covid-19 zu verbessern.

Forschungsprojekt

Andockung von SARS-CoV-2 und therapeutische Ansätze

Matthias Hediger, Universität Bern
Bruno Vogt

Wir haben Wirtsgenvarianten identifiziert, die mit der SARS-CoV-2-Infektiosität und der Schwere der Erkrankung bei Stoffwechselstörungen in Verbindung stehen. Die Erkenntnisse bilden die Grundlage für die Entwicklung von Therapieansätzen. Ausserdem suchten wir nach Blockern der Virusanfälligkeit.

Hintergrund

SARS-CoV-2 infiziert über den viralen Rezeptor ACE2 eine Reihe diverser Zelltypen in der Lunge, im Herz, im Darm und in den Nieren. Die Mechanismen, die den Eintritt des Virus unterstützen, einschliesslich der Rolle spezifischer Wirtszellziele, sind jedoch weitgehend unbekannt, obwohl sie entscheidende Faktoren für die virale Infektiosität und Pathogenese sind. So wurde beispielsweise die Beteiligung von ACE2-assoziierten Aminosäuretransportern am Viruseintritt bisher weitgehend vernachlässigt.

Ziel

Mithilfe biochemischer Assays zur Bestimmung der Bindungsaffinität der SARS-CoV-2-Rezeptorbindungsdomäne (RBD) wollten wir die Rolle genetischer Varianten bei der Verleihung des Covid-19-Schweregrads klären. Ein weiteres Ziel war, die SLC6-ACE2-Assoziation in Epithelzellen der Atemwege, des Magen-Darm-Trakts und der proximalen Tubulus-Epithelzellen der Niere zu validieren und festzustellen, wie SLC6-ACE2-Interaktionen die Bindung von SARS-CoV-2 und den Eintritt in Wirtszelltypen beeinflussen.

Resultate

Unsere Ergebnisse zeigen, dass ACE2-assoziierte Aminosäuretransporter in den Lungen-, Nieren- und Darmzellen das Eindringen des Virus in die Wirtszellen verhindern. Darüber hinaus zeigen unsere Studien, dass Mutationen in ausgewählten Aminosäuretransportern das Eindringen des Virus nicht verhindern können. Es ist anzumerken, dass eine grosse Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes mellitus Typ II, Iminoglycinurie und akuten Nierenerkrankungen diese Mutationen aufweisen. Darüber hinaus führte die Suche nach Medikamenten zur Identifizierung neuartiger Peptide, die den viralen Rezeptor ACE2 imitieren. Interessanterweise blockieren diese ACE2 nachahmenden Peptide das Eindringen von SARS-COV-2 in menschliche Zellen erheblich.

Diese Peptide sollen für die Entwicklung neuer antiviraler Therapien verwendet werden.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Patientinnen und Patienten mit Mutationen in Aminosäuretransportern zeigen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von schwerem Covid-19. Unsere Ergebnisse können helfen, zugeschnittene therapeutische Ansätze zu entwickeln. Ausserdem wird das Verständnis dieser Mechanismen Erkenntnisse für die Behandlung von Lungen-, Darm- und Nierenschäden liefern. Wir haben auch drei neue ACE2 nachahmende Peptide identifiziert, die für die Entwicklung neuer Therapeutika gegen Covid-19 nützlich sein werden.

Forschungsprojekt

Entwicklung attenuierter Corona-Impfstoffe

Volker Thiel, Universität Bern

Martin Beer, Sebastian Leidel, Klaus Osterrieder, Ramesh S. Pillai

Durch Umkodierung des SARS-CoV-2-Genoms haben wir abgeschwächte Lebendimpfstoff-Kandidaten entwickelt, die in präklinischen Studien vollständig abgeschwächt sind, schützende B- und T-Zellen-Immunreaktionen auslösen und nun für klinische Versuche am Menschen hergestellt werden.

Hintergrund

Das Virus ist entscheidend auf die Umprogrammierung des Zellstoffwechsels angewiesen, insbesondere auf die Entführung und Nutzung der Übersetzungsmaschinerie seines Wirts. Ziel dieses Projekts war es, die Schwachstellen des Virus während seiner Vereinnahmung der Wirtszelle zu identifizieren. Wir haben uns darauf konzentriert, Aspekte zu testen, die SARS-CoV-2 nutzen könnte, um die Translation des Wirts zu kapern, mit dem Ziel, abgeschwächte Lebendimpfstoffe gegen SARS-CoV-2 herzustellen.

Ziel

Wir haben uns auf folgende Strategien konzentriert: Deoptimierung von Codon-Paaren, Erhöhung von One-to-Stop-Codons im SARS-CoV-2-Genom, Veränderung der Translationskinetik viraler mRNA und Erforschung der Auswirkungen der Modifikation viraler RNA. Dafür haben wir fünf Forschungsgruppen zusammengestellt, die Fachwissen über RNA-Biologie, zelluläre Translation, molekulare Virologie und Tier-systemen zur Bewertung der viralen Abschwächung und der Immunreaktionen des Wirts abdecken.

Resultate

Die vier Ansätze dieses Projektes basieren darauf, die Translation der viralen mRNA in infizierten Zellen zu beeinflussen. Damit haben wir bedeutende Fortschritte erzielt. Der Ansatz der Codon-Pair-De-Optimierung (CPD) und der One-to-Stop-Ansatz (OTS) haben zu abgeschwächten Lebendimpfstoffen (LAV) geführt, die nach der Infektion/Impfung eine schützende Immunantwort hervorrufen. Zwei LAV-Kandidaten (sCPD9 und OTS228) haben die präklinischen Studien erfolgreich abgeschlossen und sind nun in der Phase der guten Herstellungspraxis (GMP), um Dosen für klinische Versuche der Phase I/II am Menschen herzustellen. Während der präklinischen Entwicklung und zur Vorbereitung der klinischen Studien am Menschen haben wir eine Kooperation mit der

RocketVax AG, Basel, geschlossen. Mit ihnen überwachen wir die Produktion und planen Rahmenbedingungen für die Studien.

Wir haben einen Ansatz zur Verlangsamung oder Beschleunigung der Übersetzung viraler RNA entwickelt. Dazu haben wir langsam und schnell übersetzende Codons identifiziert und das SARS-CoV-2-Genom so umgeschrieben, dass es für eine grössere Anzahl langsamer oder schneller Codons kodiert. Beide Versionen haben die Virusreplikation stark beeinträchtigt. Erste präklinische Studien in vivo zeigen, dass diese Viren abgeschwächt sind.

Schliesslich haben wir die RNA-Modifikation von SARS-CoV-2 bewertet und teilweise kartiert und eine m6A-Methylierung innerhalb des SARS-CoV-2-Genoms und am ersten Nukleotid des 5'-Terminus festgestellt. Obwohl diese Arbeit (noch) nicht zur Herstellung eines LAV geführt hat, sind die Identifizierung der m6A-Methylierung am 5'-Ende und die Identifizierung eines zellulären Enzyms, das die virale RNA modifiziert, neu und ermöglichen Strategien für antivirale Interventionen.

Wir waren in der Lage, SARS-CoV-2 mit verschiedenen Ansätzen abzuschwächen und neu kodierte Genome rational zu entwerfen, um abgeschwächte Lebendimpfstoffe gegen Coronaviren zu entwickeln. Diese Strategien sind nicht nur für SARS-CoV-2, sondern auch für zukünftige zoonotische Viren anwendbar.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Unsere Arbeit hat zu vielversprechenden Impfstoffkandidaten gegen SARS-CoV-2 geführt, die derzeit für klinische Versuche am Menschen hergestellt werden. Wir gehen davon aus, dass diese Art von Impfstoff die derzeit verfügbaren Impfstoffe ergänzen wird. Wir gehen davon aus, dass abgeschwächte Lebendimpfstoffe im Vergleich zu den derzeitigen Impfstoffen Vorteile bieten, da sie alle viralen Antigene enthalten, eine Immunität am Ort der Infektion auslösen (mukosale Immunität) und über Nasensprays verabreicht werden können.

Forschungsprojekt

Strukturbasierte Entwicklung von neuen Wirkstoffen gegen Covid-19

Meitian Wang, Paul Scherrer Institut, Villigen
Cui Sheng

Die meisten Covid-19-Therapeutika zielen auf die Hauptprotease ab. Kombinationstherapien könnten besser wirken und Arzneimittelresistenz verringern. Mit Röntgenkristallographie führen wir eine Screening-Pipeline für die Entwicklung antiviraler Medikamente ein, die auf Coronavirus-Proteine abzielen.

Hintergrund

In der akademischen Welt und der Industrie konzentriert sich der Grossteil der Covid-19-Forschung auf die Entwicklung eines Impfstoffs oder die Bewertung der Wirksamkeit der verfügbaren Medikamente. Der lange Entwicklungszyklus hat dazu geführt, dass antivirale Wirkstoffe eine geringe Priorität haben. Wir arbeiten mit Virologen der Chinesischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften und der pharmazeutischen Industrie zusammen, um antivirale Wirkstoffe auf Basis kleiner Moleküle zu entwickeln.

Ziel

Wir haben die molekulare Struktur von Coronavirus-Proteinen und ihre Wechselwirkungen mit arzneimittelähnlichen Molekülen mit Röntgenkristallographie aufgeklärt. Parallel dazu haben wir biophysikalische Tests entwickelt, um die Übertragbarkeit antiviraler Wirkstoffe als Covid-19-Therapeutika zu bewerten. Die gewonnenen Erkenntnisse wurden in einem dritten Schritt kombiniert, um neuartige antivirale Covid-19-Mittel zu entwickeln und die Wirksamkeit etablierter antiviraler Mittel zu verbessern.

Resultate

Unser Ziel war es, einen Einblick in die molekulare Struktur der Coronavirus-Proteine und die strukturelle Grundlage für ihre potenziellen Wechselwirkungen mit antiviralen Mitteln zu gewinnen. Wir haben zunächst einen Rahmen für die strukturbasierte antivirale Entwicklung geschaffen, bei dem modernste makromolekulare Röntgenkristallographie zum Einsatz kommt. Dazu gehören ein schnelles Strukturscreening zur Entdeckung neuer und bestehender antiviraler Wirkstoffe und die Erforschung von Wechselwirkungen zwischen Viren und Proteinen/Antiviren bei physiologischer Temperatur. Die strukturbasierten Methoden werden durch biophysikalische Tests ergänzt, um potenzielle Virostatika vorab zu testen.

Wir haben diese Methoden dann auf SARS-CoV-2 kodierte Proteine angewandt. Hochauflösende Röntgenstrukturen können dabei helfen, kleine Moleküle zu finden, die die Aktivität viraler Proteine verändern und die virale Replikation hemmen. Mit Hilfe von Hochdurchsatz-Röntgentechnologien konnten wir fünf Strukturen des SARS-CoV-2-Virusproteins mit atomarer Auflösung bestimmen und nach dem Screening von über 1000 Verbindungen etwa 40 Bindemittel identifizieren. Dieser strukturelle Einblick diente als Grundlage für aktuelle und künftige Bemühungen zur Entdeckung von Medikamenten gegen SARS-CoV-2, die auch gegen verwandte, zukünftige Coronaviren eingesetzt werden können.

Schliesslich untersuchten wir die strukturelle Dynamik von Proteinen, indem wir mögliche Strukturveränderungen in Abhängigkeit von der Temperatur beobachteten. Diese Methode kann komplizierte molekulare Wechselwirkungen aufdecken und bei der Entwicklung von antiviralen Medikamenten helfen.

Unsere Röntgenstruktur-Pipeline an der Swiss Light Source steht sowohl Forschenden an Hochschulen als auch der Industrie für ihre Forschungs- und Entwicklungsarbeit zur Verfügung, um die aktuellen und andere krankheitsrelevante Protein-Ziele anzugehen.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Ziel dieses Projekts war es, die Struktur und Funktion von Virusproteinen auf atomarer Ebene aufzuklären und kleine Moleküle zu identifizieren, die mit Coronavirus-Proteinen interagieren, um die Entwicklung antiviraler Medikamente zu unterstützen. Mit der Synchrotron-Lichtquelle Schweiz (SLS) am Paul-Scherrer-Institut stellen wir Pharmunternehmen wie auch Forschenden an Hochschulen die Werkzeuge zur Verfügung, die sie für die Entwicklung antiviraler Medikamente benötigen.



Fazit Modul 2

Neue Ansätze in der Covid-19-Epidemiologie und Krankheitsprävention



Annelies Wilder-Smith, London School of Hygiene and Tropical Medicine

Dieses Forschungsmodul umfasst ein Spektrum von Leistungen in acht Projekten, die Wissenslücken in Bezug auf die Epidemiologie und die Auswirkungen der Covid-19-Pandemie schliessen und gleichzeitig darauf abzielen, die Pandemie (und die Kollateralschäden von Pandemiemassnahmen) durch schnelle Datenerfassung, Modellierung, landesweite Erhebungen, qualitative Forschung, ethnografische Studien, Crowdsourcing und Studien zu Präventionsstrategien eindämmen zu helfen. Von diesen acht Projekten hatten zwei einen landesweiten Ansatz, zwei konzentrierten sich auf Spitäler, zwei auf ausgewählte Gemeinden, eines hatte einen besonderen Schwerpunkt auf Tourismus und Reisen, und eines hatte einen klinischen Schwerpunkt auf die neuropsychologischen Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion. Drei Projekte trugen nicht nur zu einem besseren Verständnis von Covid-19 bei, sondern wirkten sich auch unmittelbar auf politische Entscheidungen und Bekämpfungsmassnahmen aus und waren daher sehr einflussreich: die Projekte der Teams von Axhausen, Friemel und Harbarth. Drei Projekte untersuchten die Reaktion auf die Pandemie (z. B. social Distancing und andere Schutzmassnahmen), von denen sich eines auf die Auswirkungen auf die psychische Gesundheit (Salanti), eines auf die Auswirkungen auf gefährdete Bevölkerungsgruppen (Bodenmann) und eines auf spezielle Untergruppen wie Reisende (Ohnmacht) konzentrierte.

Im Rahmen des Axhausen-Projekts wurden Prognosemodelle entwickelt, die eine zeitnahe Entscheidungsfindung bezüglich Pandemiemassnahmen unterstützen. Diese Modelle halfen bei der Optimierung der Ressourcenzuweisung für Betten auf der Intensivstation (ICU) und unterstützten modellgestützte Szenarioanalysen zur Feinabstimmung nicht-pharmazeutischer Massnahmen (z. B. wann Schutzmassnahmen eingeleitet und gelockert werden sollten) und fanden so in Echtzeit Anwendung im realen Leben. Dieses Projekt

beeinflusste die Pandemie-Reaktion des Bundesamts für Gesundheit, der Schweizer Science Task Force, des Sanitätsdiensts der Schweizer Armee und der politischen Entscheidungsträger im Allgemeinen. Die Open-Covid-Plattform und icumonitoring.com waren viel genutzte Ressourcen. Die Forschenden überprüften die Modelle auf ihre relative Nützlichkeit und auch im Hinblick auf neue Pandemien. Die Forschungsarbeiten haben gezeigt, wie wichtig ein praktischer und rechtlicher Rahmen ist, um Datenpipelines, schnellen Zugang und eine effiziente Kommunikation mit politischen Entscheidungsträgern zu gewährleisten.

Die Gruppe von Thomas Friemel führte während der frühen Phase der Pandemie eine prospektive wöchentliche Umfrage durch, um zu verfolgen, zu überwachen und zu beschreiben, wie sich die sozialen Normen des präventiven Verhaltens im Laufe der Zeit entwickelten und wie die Medien die sozialen Normen prägten. Durch die Beeinflussung der normativen Wahrnehmungen durch die Kommunikation kann die Einhaltung von Präventionsmassnahmen gefördert werden. Die Website www.covid-norms.ch wurde insbesondere vom Bundesamt für Gesundheit stark frequentiert und führte zu einer Zusammenarbeit mit den Gesundheitsbehörden, wodurch eine rasche Umsetzung der aus der kontinuierlichen Datenerhebung gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse in evidenzbasierte Leitlinien für Kontroll- und Eindämmungsmassnahmen gewährleistet wurde.

Die Forschungsgruppe von Timo Ohnmacht wandte theoretische Modelle und qualitative Forschung an, um die Reiseabsichten und die Akzeptanz von Pandemiemassnahmen während der Reise zu validieren, mit dem Ziel, den Tourismusangestellten Instrumente zu geben und sicheres Reisen zu ermöglichen.

Die Gruppe von Walter Zingg untersuchte die Übertragung von SARS-CoV über Aerosole. Um einen Virusnachweis vor Ort zu ermöglichen und die Bewertung des Infektionsrisikos in einem frühen Stadium zu erleichtern, entwickelte das Team neuartige optische Biosensoren sowie eine Methode zur Messung von Aerosolen. Die entwickelten Instrumente werden für die Virusüberwachung in der Luft in Spitälern eingesetzt, um Hochrisikozonen für das Vorhandensein des Virus und damit für die Übertragung zu ermitteln. Das ursprüngliche klinische Studiendesign zum Vergleich der Auswirkungen verschiedener Maskentypen war nicht umsetzbar. Aber die gezieltere und sehr technische Forschung ermöglichte einen verbesserten Biosensor und eine angewandte Modellierung zur Bewertung des Infektionsrisikos auf der Grundlage der Anzahl der eingeatmeten Viren. Die Instrumente wurden eingesetzt, um Übertragungsherde in verschiedenen Umgebungen – von Isolierstationen bis hin zu Pflegeheimen – zu ermitteln. Darüber hinaus trugen ihre Ergebnisse zur besseren Beschreibung der Filtrationseffizienz von Masken bei.

Das Harbarth-Projekt führte eine kombinierte epidemiologische und molekulare Untersuchung von drei nosokomialen Ausbrüchen am Universitätsspital Genf durch. Sie fanden heraus, dass ein hoher Anteil der Übertragung auf Beschäftigte im Gesundheitswesen zurückzuführen war. Obwohl es mehrfache Wege gab, wie das Virus in die Institutionen kam, gab es am meisten Übertragungen innerhalb des Gesundheitswesens sowie auf Patienten durch die Beschäftigten im Gesundheitswesen. Diese Erkenntnisse führten zur Entwicklung verbesserter Massnahmen zur Verhütung nosokomialer Infektionen, wie Aufklärungsmaterial für Beschäftigte im Gesundheitswesen über die Übertragungswege sowie den Einsatz und das Durchsetzen persönlicher Schutzausrüstung.

Die Gruppe von Julie Péron untersuchte mögliche kurz- und langfristige neurokognitive und neuropsychologische Folgen der Pandemie 6 und 12 Monate nach der Infektion. Regelmässige und ressourcenintensive Untersuchungen, einschliesslich bildgebender Verfahren, ermöglichten einige tiefgreifende und neuartige Erkenntnisse, die zuvor nicht beschrieben wurden: Kognitive Störungen können unabhängig von der Schwere der Covid-19-Erkrankung länger als 12 Monate andauern. Darüber hinaus wurden zusätzlich zu den bekannten klinischen Phänotypen objektive Gedächtnisdefizite mit fehlendem Bewusstsein für diese festgestellt. Diese Erkenntnisse sind wichtig für die Prognose der SARS-CoV-2-Infektion und den Bedarf

an Neuro-Rehabilitation. Die erforderlichen detaillierten Untersuchungen liessen keinen grossen Stichprobenumfang zu, so dass die Inzidenz langfristiger neurokognitiver Defizite aus dieser Studie nicht abgeleitet werden konnte.

Die Bodenmann-Forschungsgruppe führte eine ethnografische Untersuchung der täglichen Lebenserfahrungen während der Covid-19 Pandemie im Kanton Waadt durch. Sie beschreiben die Verletzlichkeit verschiedener sozialer Gruppen, darunter auch Asylsuchende.

Das Forschungsteam unter der Leitung von Georgia Salanti führte eine meta-ökologische Studie über die Auswirkungen der Pandemie auf die psychische Gesundheit, den Alkohol-/Substanzmissbrauch und die Gewalt in der Schweizer Allgemeinbevölkerung durch, indem es eine Kombination aus systematischer Überprüfung und Crowdsourcing durchführte. Die stärksten Auswirkungen auf Depressionen und Angstzustände wurden in den ersten zwei bis drei Monaten der Epidemie beobachtet, danach setzten Bewältigungsmechanismen ein, die je nach Studie, Zeit und Bevölkerungsgruppe unterschiedlich stark ausgeprägt waren. Aufgrund der dokumentierten grossen Heterogenität der Studien ist es schwierig, die Auswirkungen auf die psychische Gesundheit zu quantifizieren und bevölkerungsbezogene Risikofaktoren zu ermitteln. Die Studie kommt jedoch zu dem eindeutigen Schluss, dass die psychische Gesundheit von Anfang an bei jeder Pandemie berücksichtigt werden muss und nicht aufgrund der dringenden medizinischen Bedürfnisse ignoriert werden darf. Das Team sollte für seinen innovativen Ansatz gelobt werden, der Crowdsourcing zur Verbesserung der Datenerfassung in Echtzeit einsetzt. Ein Ansatz, der in Zukunft häufiger genutzt werden sollte.

Anwendung für künftige Pandemien

Die Forschungsergebnisse mehrerer dieser Projekte sind anwendbar oder übertragbar auf andere virale Pandemien. Es wurden Werkzeuge, Modelle, Websites, Lehrmaterial und Methoden entwickelt, die vielversprechende Anwendungen bieten und über ihren unmittelbaren Anwendungsbereich hinausgehen. So kann beispielsweise der Biosensor von Zingg zum Nachweis anderer Viren, einschliesslich mehrerer Viren gleichzeitig, verwendet werden. Axhausens agentenbasierte Modelle wurden im Hinblick auf ihre Projektionsgenauigkeit, Parametrisierung und Rechenkosten für künftige Pandemien bewertet. Harbarths Aufklärungsmaterial

zur Verhinderung der Übertragung in Spitälern kann an zukünftige Ausbrüche angepasst werden. Crowdsourcing für qualitative Forschung auf Bevölkerungsebene statt nur auf individueller Basis kann weiter verfeinert werden, um die Auswirkungen von Pandemien auf die psychische Gesundheit zu überwachen. Die Lehren aus Friemels kontinuierlicher Überwachung sozialer Normen und normativen Verhaltens sowie der Rolle der Medien sollten bei der nächsten Pandemie angewandt werden.

Forschungsprojekt

Agentenbasierte Verfolgung von Krankheitsausbreitung

Kay Axhausen, ETH Zürich

Alexander Erath, Melissa Penny, Thomas Van Boeckel

Wir haben Prognosemodelle mit Schwerpunkt auf der Auslastung der Intensivstationen und der Ausbreitung der Pandemie entwickelt, um die Entscheidungsfindung während der Pandemie zu unterstützen. Zudem haben wir Herausforderungen und Empfehlungen formuliert, um in Zukunft schneller reagieren zu können.

Hintergrund

Die Ausbreitung von Infektionskrankheiten wird in der Regel mit Kompartimentmodellen auf der Grundlage von Differentialgleichungen simuliert. Eine zentrale Annahme in Gleichungsmodellen ist jedoch die einer durchmischten und homogenen Bevölkerung. Agentenbasierte Modelle können diese Einschränkungen überwinden, indem sie die Heterogenität individueller Attribute, z. B. demografische Merkmale, vorbestehende Krankheiten sowie Verhaltensweisen bei der Simulation von Epidemien operationalisieren.

Ziel

Dieses Projekt zielte darauf ab, Massnahmen gegen Covid-19 zu optimieren, indem komplexe und räumlich heterogene Strategien untersucht wurden. Ausserdem sollten die Ergebnisse für die Bereitschaft gegen weitere Erreger mit Pandemiepotenzial relevant sein. Schliesslich wollten wir die grundlegende Frage klären, welche Vorzüge und Limitierungen die traditionellen Modelle im Vergleich zu den neuen haben in Bezug auf Projektionsgenauigkeit, Parametrisierung und Berechnungsaufwand.

Resultate

Das Prognosemodell Covid-19 für die Belegung der Intensivstationen wurde entwickelt, um Prognosen für die Belegung der Intensivstationen von April 2020 bis März 2022 zu erstellen. Die Ergebnisse wurden von der Schweizer Armee (SAF) für die Zuteilung medizinischer Ressourcen in den Intensivstationen angefordert. Das Covid-19-Kapazitätsmodell für Intensivstationen kombinierte ein Modell für anfällige, exponierte und infizierte Personen mit einem neuronalen Netz. Die Prognosen basierten auf Daten des Koordinierten Sanitätsdienstes der SAF über die Belegung der Intensivstationen sowie auf potenziellen Kovariaten. Ausserdem entwickelten wir ein Übertragungsmodell der SARS-CoV-2-Dynamik und der Covid-19-Krankheit, OpenCovid, zur Unterstützung der Szenarioanalyse. Auf Ersuchen des Bundesamts für Gesundheit (BAG)

hat das Swiss TPH eine Reihe von Fragen auf nationaler Ebene mit Hilfe von OpenCovid untersucht. Darunter auch die Frage "Wann und um wie viel können nicht-pharmazeutische Interventionen (NPIs) aufgehoben werden, wenn die Einführung des Impfstoffs beginnt?"

Um die Auswirkungen der Pandemie und der nicht-pharmazeutischen Interventionen zu untersuchen, haben wir eine Methode entwickelt, um das agentenbasierte Transportmodell MATSim mit einem agentenbasierten epidemiologischen Modell, EpiSim, zu verbinden. Wir haben an der Verbesserung der Repräsentativität der synthetischen Bevölkerung und ihres Mobilitätsverhaltens gearbeitet, das in das Modell eingespeist wird. Unter Verwendung der MOBIS-Covid-Daten haben wir ökonometrische Modelle geschätzt, die den Rückgang der Erwerbsbeteiligung in Abhängigkeit zur Pandemie zeigen. Schlussendlich wurden EpiSim, MATSim und die neuen ökonometrischen Modelle zu einer Rückkopplungsschleife verknüpft. In ähnlicher Weise wurde ein agentenbasiertes Verkehrsmodell der trinationalen Region Basel mit EpiSim gepaart. Dieses Modell wurde angewandt, um die Auswirkungen veränderter Aktivitätsorte und Aktivitätsraten auf die SARS-CoV-2-Inzidenz im Laufe der Zeit zu analysieren.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Das Prognosemodell Covid-19 für die Belegung von Intensivstationen wurde entwickelt, um Prognosen für die Belegung von Intensivstationen in der Schweiz von April 2020 bis März 2022 zu erstellen. Die Modellergebnisse wurden von der Schweizer Armee (SAF) für die Zuteilung der medizinischen Ressourcen in den Intensivstationen angefordert. Auf Anfrage des Bundesamts für Gesundheit (BAG) hat das Swiss TPH Anfang 2021 Fragen auf nationaler Ebene mit Hilfe der OpenCovid-Plattform beantwortet.

Forschungsprojekt

Leben mit Covid-19 im Kanton Waadt

Patrick Bodenmann, Universität Lausanne
Murielle Bochud

Auch wenn biologische Faktoren wichtig sind, um Unterschiede in der Virusübertragung zu verstehen, können die Ausbreitung der Krankheit und die Anwendung von Schutzmassnahmen nicht richtig erfasst und bewertet werden, ohne die sozialen Lebensbedingungen in lokalen Kontexten zu berücksichtigen.

Hintergrund

Die Covid-19-Pandemie hat deutlich gemacht, dass jede Person und Gemeinschaft unterschiedlich betroffen ist. Es hat sich gezeigt, dass das alltägliche Umfeld, d. h. die Wohn- und Arbeitsbedingungen sowie die familiären und sonstigen sozialen Beziehungen, eine entscheidende Rolle für das Risiko der Exposition, der Virusübertragung und der Schutzmassnahmen spielen. In unserem Projekt untersuchten wir qualitativ, wie die Lebensbedingungen diese Faktoren beeinflussen.

Ziel

In diesem medizinisch-anthropologischen Projekt untersuchten wir, wie die Lebensbedingungen - also das alltägliche Umfeld, die sozialen und wirtschaftlichen Umstände und die physische Umgebung - das Risiko der Exposition und der Virusübertragung sowie die Anwendung von Schutzmassnahmen in drei Bevölkerungsgruppen beeinflussen: in der Allgemeinbevölkerung, bei Beschäftigten in Dienstleistungen der Grundversorgung und bei Asylsuchenden.

Resultate

Auf der Grundlage von Interviews beschreiben wir den «flexiblen Einschluss» in der Schweiz als ein Governance-Regime, das auf dem Prinzip der individuellen Verantwortung beruht (Bühler et al. 2022). Die Ergebnisse bestätigen die Bedeutung der Verfügbarkeit von Raum bei der Aushandlung von Risiko und Schutz.

Die meisten Pflege Tätigkeiten wurden weiterhin an weibliche Familienmitglieder delegiert. Die Rolle der Männer veränderte sich, da sie eine grössere moralische Verantwortung für den Schutz der Familien übernahmen (Bühler et al. 2021). Unsere Studie zeigt die Notwendigkeit konkreter Massnahmen zur Bewältigung der moralischen Verantwortung der Pflege und der Belastung im täglichen Leben. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass Anbieter von Betreuungsdiensten

materielle und emotionale Unterstützung erhalten sollten, um geschlechtsspezifische Ungleichheiten abzumildern.

In Bezug auf Asylsuchende haben wir gezeigt, dass geteilte Wohnräume eine Quelle der Besorgnis war und Schutzmassnahmen als Verstärkung der sozialen Isolation wahrgenommen wurden. (Morisod et al. 2023). Unsere Studie zeigt die Auswirkungen der Pandemie auf Asylsuchende und wie wichtig es ist, Massnahmen auf ihre Bedürfnisse und Lebensbedingungen abzustimmen.

Für die Beschäftigten in der Grundversorgung haben wir die Bedeutungen des Risikos und die Verhandlungen über die Virusexposition zwischen der beruflichen und der privaten Sphäre beleuchtet. Dies bestätigt, dass Risiko als eine relationale und situierte Kategorie verstanden werden muss. Unsere Studie zeigt, dass das Risiko einer viralen Exposition durch das Risiko eines finanziellen Einkommensverlustes gewichtet wird. Wir haben untersucht, wie «wesentliche Arbeit» während der Pandemie verstanden und erlebt wurde, und wir haben die Beziehung zur Arbeit beleuchtet, die eine Schutzfunktion hat und Stress und Druck aufgrund der Verschlechterung der Arbeitsbedingungen erhöht.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Gemeinsam mit den Akteuren erarbeiteten wir Empfehlungen. Das Risikomanagement im gemeinsamen Raum sowie Stress wurden als wesentliche Probleme identifiziert. Weitere wichtige Erkenntnisse aus dem Projekt sind Probleme in der Kommunikation, mangelnder Kontakt von Gesundheitsfachpersonen und der Bevölkerung, sowie die Auswirkungen von Stress auf die Gesundheit. Eine wichtige Empfehlung lautet, dass bereits zu Beginn einer Krise für Unterstützung bei psychologischen Problemen gesorgt werden sollte.

Forschungsprojekt

Covid-Normen: Monitoring und Analyse von Präventionsverhalten

Thomas Friemel, Universität Zürich
Mark Eisenegger

Dieses Projekt untersuchte, wie sich die gesellschaftlichen Normen des präventiven Verhaltens während der Covid-19-Pandemie in der Schweiz entwickelt haben und welche Rolle die Medien dabei spielten. Dazu wurden Umfragen in der Bevölkerung und eine Inhaltsanalyse der Medien kombiniert.

Hintergrund

Gesellschaftliche Normen sind ein vielversprechendes Mittel für die Bewältigung und Kommunikation von Gesundheitskrisen. Erstens sind gesellschaftliche Normen ein wichtiger Mechanismus zur Koordinierung kollektiver Massnahmen. Zweitens bieten gesellschaftliche Normen Orientierung in Krisenzeiten. Drittens regeln gesellschaftliche Normen die Einhaltung von Präventivmassnahmen auf sozialer Ebene, anstatt sie durch rechtliche Vorschriften zu erzwingen.

Ziel

Ziel des Projekts war es, ein vertieftes Verständnis dafür zu gewinnen, wie sich gesellschaftliche Normen des Präventionsverhaltens in der Schweiz während der Covid-19-Pandemie entwickelt haben und welche Rolle die Medien (d.h. Newsmedien, soziale Medien) in diesem Prozess spielten. Auf diese Weise sollte das Projekt eine evidenzbasierte Anleitung zur Überwachung und Beeinflussung von Präventionsnormen in der Schweizer Bevölkerung liefern.

Resultate

Unsere wöchentliche Erhebung des Präventionsverhaltens in der Schweizer Bevölkerung ergab, dass die Mehrheit der Bevölkerung die Covid-19-Massnahmen wie soziale Distanzierung, Maskentragen und Impfen befolgt. Es kann also von einer hohen Präventionsnorm in der Schweizer Bevölkerung sprechen. Gleichzeitig zeigte die kontinuierliche Inhaltsanalyse der Schweizer Newsmedien, dass die Covid-19-Massnahmen wichtige Themen in den Medien waren. Insbesondere die Covid-19-Impfkampagne dominierte den medialen Diskurs lange Zeit nach ihrer Einführung Ende 2020. Korrelationsanalysen zwischen Umfrage- und Inhaltsanalysedaten zeigten, dass Nachrichtenmedien im Prozess der Normbildung während der Pandemie eine besondere Rolle spielten. Auf der Grundlage der Umfragedaten und der Inhaltsanalyse konnten wir mit Hilfe einer Zeitreihenanalyse kausale Effekte der Medienberichterstattung über die Covid-19-Impfkampagne auf

die wahrgenommenen Impfnormen in der Bevölkerung feststellen. Ergebnisse aus weiteren Querschnittserhebungen zu Medieneffekten auf normative Wahrnehmungen und Präventionsverhalten zeigen ebenfalls, dass die Medienaufmerksamkeit mit der Wahrnehmung von Präventionsnormen korreliert, die wiederum mit individuellem Präventionsverhalten assoziiert sind.

Die Ergebnisse weisen auf das kommunikativ-strategische Potenzial sozialer Normen bei Risikointerventionen hin: Durch die kommunikative Beeinflussung normativer Wahrnehmungen kann die Einhaltung von Präventionsmassnahmen gefördert werden. Daher wurde diese Idee in einem Online-Experiment getestet, in dem verschiedene normbasierte Kampagnenbotschaften und ihre Auswirkungen auf die Impfabsticht verglichen wurden. Wir fanden jedoch keine Auswirkungen der Exposition gegenüber diesen Kampagnenbotschaften auf die Impfabsticht. Dies weist auf die Herausforderung hin, etablierte normative Wahrnehmungen zu beeinflussen, die unter anderem das Ergebnis einer kontinuierlichen und kumulativen Exposition gegenüber Medienberichten sind.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Wir veröffentlichten die Überwachungsdaten wöchentlich auf der Projektwebsite www.covid-norms.ch. Sie wurde von Gesundheitsbehörden wie dem Bundesamt für Gesundheit (BAG), Journalisten und anderen Personen stark frequentiert. Ausserdem standen wir in engem Austausch mit dem BAG und stellten spezifische Analysen, Ergebnisse und Bewertungen zur Verfügung. Diese Zusammenarbeit ermöglichte eine rasche Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in evidenzbasierte Leitlinien für die Krankheitsprävention.

Forschungsprojekt

Analyse von SARS-CoV-2-Ausbrüchen im Gesundheitsbereich

Stephen Harbarth, HUG Genf
Samuel Cordey, Walter Zingg

Die Covid-19-Pandemie hat die Welt, ihre Gesundheitssysteme und die Gemeinschaft der Infektionsprävention und -kontrolle (IPC) überrascht und zu zahlreichen nosokomialen Ausbrüchen mit hoher Morbidität und Mortalität geführt. Sie brachte neue Herausforderungen für das Management von nosokomialen Atemwegsinfektionen mit sich.

Hintergrund

Zu Beginn der Pandemie herrschte die Meinung vor, dass medizinisches Fachpersonal (HCW) von nosokomialen SARS-CoV-2-Infektionen betroffen ist und dass die Quelle ihrer Infektionen die mit SARS-CoV-2 infizierten Patientinnen und Patienten sind. Man ging davon aus, dass die Übertragung von SARS-CoV-2 nur eine Richtung hat und dass sie zwischen dem Fachpersonal und vom Fachpersonal auf die Patientinnen und Patienten vernachlässigbar war. Diese Fehleinschätzung führte zu zahlreichen nosokomialen Ausbrüchen.

Ziel

Unser Ziel war es, nosokomiale Ausbrüche zu rekonstruieren, die während der ersten Pandemiewelle in drei Spitälern der Genfer Universitätskliniken (HUG) auftraten. Wir haben epidemiologische und genetische Daten kombiniert, um die Übertragungsdynamik zu verstehen und die IPC-Praktiken zu verbessern: Ermittlung der Übertragungswege, Übertragungsbäume, Übertragungsrichtung, Infektions-Risikofaktoren und Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen.

Resultate

Wir analysierten nosokomiale Ausbrüche von Covid-19 an drei Spitalstandorten in der Abteilung für Rehabilitation und Geriatrie des HUG, an denen sowohl Patientinnen und Patienten als auch MFP beteiligt waren. Aufgrund der hohen Dichte dieser Ausbrüche gab es nur eine begrenzte genetische Variabilität in den SARS-CoV-2-Stämmen. Trotz dieser Herausforderung waren wir in der Lage, durch die Anwendung von Modellierungstechniken bestimmte Schlüsse zu ziehen. Wir haben gezeigt, dass in diesen «Covid-freien» Spitalzonen SARS-CoV-2 fast ausschliesslich durch MFP eingeschleppt wurde. Wir haben auch gezeigt, dass in einer Station gleichzeitig zirkulierende Stämme auftreten können, die mit mehreren Einschleppungsereignissen in Verbindung stehen.

Die besondere Übertragungsdynamik variierte je nach Kontext. In einer kleinen Rehabilitationsklinik ohne akute Einweisungen, haben wir gezeigt, dass ein deutlich grösserer Anteil der Infektionen auf das MFP zurückzuführen ist (71 %) als angesichts der Zahl der Fälle von MFP (47 %) zu erwarten wäre. Das medizinische Fachpersonal war somit die Hauptursache für nosokomiale SARS-CoV-2-Kreuzinfektionen bei anderen Mitarbeitenden und insbesondere bei Patientinnen und Patienten, bei denen etwa 80 % der Infektionsfälle auf das MFP zurückzuführen waren.

In einer anderen Rehabilitationsklinik konnten wir nachweisen, dass es auf einer einzigen Station zu vier Einschleppungen kam, die alle vom MFP ausgingen und anschliessend auf andere Mitarbeitende sowie auf Patientinnen und Patienten übertragen wurden. Ausserdem stellten wir fest, dass sowohl die Exposition in der Gemeinschaft als auch am Arbeitsplatz wichtige Prädiktoren für die SARS-CoV-2-Seropositivität sind.

Darüber hinaus stellten wir fest, dass Gebrechlichkeit bei Patientinnen und Patienten mit einer siebenfach höheren Wahrscheinlichkeit einer nosokomialen Infektion verbunden war. Dies kann auf biologische Phänomene, oder auf Unterschiede in den Kontaktmustern zurückzuführen sein.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Unsere Forschung hat zu den Erkenntnissen beigetragen, dass es bei der Übertragung von SARS-CoV-2 in Gesundheitseinrichtungen ein komplexes Zusammenspiel zwischen medizinischem Personal und Patientinnen und Patienten gibt. Unsere Ergebnisse haben Einblicke in die Übertragungsdynamik bei nosokomialen Ausbrüchen geliefert und mit anderen Studien zur Anpassung lokaler, nationaler und internationaler Empfehlungen für die Prävention und Kontrolle nosokomialer Ausbrüche von SARS-CoV-2 beigetragen.

Forschungsprojekt

Einfluss der Risikowahrnehmung auf das Reiseverhalten

Timo Ohnmacht, Hochschule Luzern

Die globale Mobilität und die Zunahme der Tourismusströme sind ein treibender Faktor für das Auftreten und die Ausbreitung von Pandemien. Vor dem Hintergrund der anhaltenden Ungewissheit über das Wiederauftreten einer Pandemie sollte sicheres Reisen erleichtert werden.

Hintergrund

Um die Reiseabsicht der Schweizer Bevölkerung während der Covid-19-Pandemie und die Akzeptanz von Reisemassnahmen zu erklären, wurde die Theory of Planned Behavior mit dem Health-Belief Model kombiniert, um die wichtigsten Einflussfaktoren auf das (präventive) Gesundheitsverhalten bei Reisen während der Covid-19-Pandemie zu ermitteln.

Ziel

Auf der Grundlage des theoretischen Modells sollte die Reiseabsicht während der Covid-19-Pandemie sowie die Akzeptanz von Massnahmen durch die Schweizer Wohnbevölkerung auf Reisen erklärt werden. Ein weiteres Ziel war, auf der Grundlage der wichtigsten Einflussfaktoren Interventionsstrategien zu entwickeln und Tourismusanbietern und Gesundheitsbehörden ein Instrumentarium für die Entwicklung zielgruppenspezifischer Interventionen an die Hand zu geben, um sicheres Reisen zu ermöglichen.

Resultate

In Bezug auf die Reiseabsicht während der Pandemie wurde festgestellt, dass die wichtigste Variable zur Vermeidung von Reisen die wahrgenommene Anfälligkeit für das Coronavirus auf Reisen ist. Je höher diese ist, desto geringer ist die Reiseabsicht. Die zweitwichtigste Variable ist der wahrgenommene Nutzen von nicht-pharmazeutischen Interventionen (NPI) auf Reisen. Je höher die wahrgenommene Wirksamkeit von NPI bei der Eindämmung von Covid-19 auf Reisen ist, desto höher ist die Absicht, während der Pandemie zu reisen. Eine weitere wichtige Variable ist das Risikoverhalten in der Freizeit. Je risikofreudiger das Freizeitverhalten, desto grösser die Bereitschaft, während der Pandemie zu reisen.

Die wichtigste Variable zur Erklärung der Akzeptanz von Massnahmen ist der wahrgenommene Schweregrad eines Krankheitsverlaufs mit Covid-19. Je höher dieser ist, desto höher ist die Akzeptanz von Massnahmen auf Reisen. Ausserdem zeigen ältere Menschen eine höhere Akzeptanz von

Reisemassnahmen als jüngere Menschen. Die drittwichtigste Variable zur Erklärung der Akzeptanz von Reisemassnahmen ist die Einstellung gegenüber NPI. Je positiver die Einstellung zu NPI auf Reisen ist, desto höher ist die Akzeptanz von Massnahmen auf Reisen.

Hinsichtlich der spezifisch getesteten Massnahmen (Impfpass, Hygienemasken, Reisewarnungen, Schnelltests, FFP2-Masken, PCR-Tests, 10- und 14-Tage-Test) wurde eine positive Einstellung zu all diesen Massnahmen festgestellt. Ausserdem werden alle Massnahmen als gleichermassen wirksam bei der Eindämmung von Covid-19 empfunden. Unter den getesteten Massnahmen ist die Hygienemaske besonders erwähnenswert. Im Vergleich zu allen anderen Massnahmen zeigt die Hygienemaske die positivste Einstellung sowie die höchste Unterstützung durch nahestehende Personen. Auch die Verhaltenskontrolle zum korrekten Tragen der Maske ist stark ausgeprägt und die Reiseabsicht ist bei dieser Massnahme am höchsten.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Aus den Erkenntnissen können Destinationsmanagerinnen, Touristiker und Gesundheitsbehörden zielgruppenspezifische Interventionen ableiten, um einerseits sicheres Reisen zu ermöglichen und andererseits die Akzeptanz von Schutzmassnahmen sowohl allgemein als auch bei den Einheimischen zu erhöhen. Auf diese Weise kann die psychologische Widerstandsfähigkeit gestärkt und wirtschaftlicher Schaden im Falle eines Ausbruchs der Pandemie abgewendet werden.

Forschungsprojekt

Kognitive Beeinträchtigungen durch Covid-19

Julie Péron, Universität Genf
Frédéric Assal

Bereits im April 2020 wurde auf der Grundlage klinischer Beobachtungen in der akuten Phase der Infektion angenommen, dass neuropsychologische Störungen über die akute Phase von Covid-19 hinaus bestehen bleiben.

Ziel

Ziel des COVID-COG-Projekts war es, die möglichen kurz- und langfristigen neuropsychologischen Folgen von Covid-19 6 Monate und 12 Monate nach der Infektion zu bewerten.

Resultate

Das Fortbestehen der kognitiven Störungen 6–9 Monate und 12–15 Monate nach der Infektion wurde bestätigt. Die Störungen standen nicht im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Atemwegserkrankung in der akuten Phase. Es wurden drei verschiedene klinische Phänotypen identifiziert, wobei die am stärksten diskriminierende Variable die Selbstwahrnehmung der kognitiven Störungen ist. Einige Patientinnen und Patienten zeigten ein mangelndes Bewusstsein für ihre Störungen, aber mit objektiven Gedächtnisstörungen. Die Patientinnen und Patienten am anderen Ende des Spektrums berichteten über zahlreiche Beschwerden, insbesondere über Müdigkeit, zeigten aber nur leichte Aufmerksamkeits- und affektive Störungen. Eine dritte Gruppe von Patientinnen und Patienten hatte normale Leistungen und kongruente Beschwerden.

Diese Störungen wurden mit Veränderungen der funktionellen Konnektivität des Gehirns in Verbindung gebracht. Zur Erklärung des Fortbestehens dieser neurokognitiven Symptome wurden mehrere Hypothesen aufgestellt, wobei viele Fragen unbeantwortet blieben.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Diese Ergebnisse wurden von Kohortenstudien weltweit bestätigt. Im Jahr 2021 veröffentlichte das COVID-COG-Team als erstes eine Arbeit, in der die Heterogenität der Profile neuropsychologischer Störungen beschrieben wurde, wodurch die Schweiz eine weltweit führende Rolle auf dem Gebiet des neuropsychologischen Post-COVID-Syndroms einnahm. Dies ermöglichte es, Klinikerinnen und Kliniker mit klinischen Empfehlungen und Leitlinien zu versorgen und Patientinnen und Patienten zu informieren.

Forschungsprojekt

Auswirkungen der Covid-19-Pandemie auf die psychische Gesundheit

Georgia Salanti, Universität Bern
Stefan Leucht

Eine meta-ökologische Studie im Rahmen einer dynamischen Plattform für Überprüfungen, Crowdsourcing und methodische Innovationen schufen den MHCovid-Rahmen, der die Frage beantwortet: Wie haben sich die Covid-19-Pandemie und die Eindämmungsmassnahmen auf die psychische Gesundheit ausgewirkt?

Hintergrund

Die Dauer und Intensität der Isolation und die Angst vor Ansteckung haben negative Auswirkungen auf die psychische Gesundheit. Die Effizienz der ergriffenen Massnahmen muss in Verbindung mit ihren potenziell negativen Auswirkungen auf die psychische Gesundheit betrachtet werden. Zu Beginn des Projekts war nicht klar, inwieweit die Covid-19-Pandemie und ihre Eindämmungsmassnahmen die psychische Gesundheit beeinflussen. Dies liegt daran, dass diverse Studien widersprüchliche Ergebnisse lieferten.

Ziel

Unser Ziel war es, den Verlauf der psychischen Symptome während der Pandemie zu bewerten und Dosis-Wirkungs-Beziehungen mit den Merkmalen der Pandemie und ihren Eindämmungsmassnahmen zu untersuchen. Ausserdem wollten wir untersuchen, wie individuelle Merkmale wie Alter, Geschlecht und Komorbiditäten die psychische Gesundheit der Menschen während der Pandemie veränderten.

Resultate

In 43 Studien mit insgesamt 331.628 Teilnehmenden fanden wir heraus, dass Veränderungen bei Symptomen psychischer Probleme in den Studien unterschiedlich ausfielen. Im Durchschnitt verschlechterten sich Symptome in den ersten zwei Monaten der Pandemie. Danach waren die Verläufe heterogen. Wir fanden einen linearen Zusammenhang zwischen der Verschlechterung der Symptome mit zunehmender Zahl gemeldeter SARS-COV-2-Fälle und Strenge der Massnahmen. Unveröffentlichte Resultate: Wir prüfen derzeit Daten aus 176 Studien. Die durchschnittliche Prävalenz psychischer Probleme war bei Frauen höher als bei Männern; dies war vergleichbar mit den beobachteten epidemiologischen Unterschieden vor der Pandemie. Die Prävalenz psychischer Probleme war bei Erwachsenen höher als bei Kindern, Jugendlichen und älteren Menschen.

Die Heterogenität der Ergebnisse deutet darauf, dass Bevölkerungsgruppen unterschiedlich auf Stressfaktoren und Massnahmen reagierten. Der Symptomwert stieg in den ersten zwei Monaten mit zunehmender Strenge der Eindämmungsmassnahmen und der Zahl der gemeldeten Fälle in unterschiedlichem Masse an. Die Heterogenität war gross, und Studien berichteten über eine Verbesserung des Schlafs, psychischer Belastung und psychischen Wohlbefindens oder der Depressionen und Ängste, insbesondere nach den ersten drei Monaten. Es ist möglich, dass diese Unterschiede auf andere Faktoren zurückzuführen sind als auf Unterschiede des Alters, Geschlecht, sozialen Ungleichheiten oder Wohlstand des Landes.

Diese Ergebnisse haben zweierlei Auswirkungen auf die aktuelle Pandemie wie auch künftige. Erstens sollten die geringen und unsicheren Auswirkungen der Eindämmungsmassnahmen auf die psychische Gesundheit politisch gegen den Grad der Sicherheit abgewogen werden, mit dem die Distanzierungsmassnahmen die Ausbreitung des Virus wirksam eindämmen. Zweitens deutet die grosse Heterogenität darauf hin, dass einige Bevölkerungsgruppen eindeutig einen erheblichen Anstieg der psychischen Probleme erfahren.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Auch wenn die tatsächliche Auswirkung der Pandemie in Bezug auf die Zunahme der Symptome gering ist, betrifft diese geringe Zunahme eine grosse Anzahl von Menschen und führt zu einem öffentlichen Gesundheitsnotstand. Dies sollte die Regierungen und Gesundheitsinstitutionen in der Schweiz und im Ausland erneut dazu veranlassen, Strukturen und öffentliche Massnahmen zur psychischen Gesundheit für diejenigen zu schaffen, die sie benötigen.

Forschungsprojekt

Entwicklung eines Echtzeit-Biosensorsystems für SARS-CoV-2 zur Verbesserung der Sicherheit des Gesundheitspersonals

Walter Zingg, Universität Zürich
Jing Wang

Wir entwickelten einen Prototyp eines Aerosolmessgeräts und eine optische Biosensorplattform zur Überwachung der Viruskonzentration in der Luft von Gesundheitseinrichtungen und öffentlichen Räumen. Wir haben das Infektionsrisiko bewertet und ein besseres Verständnis von Virus-Aerosolen gewonnen.

Hintergrund

Neuartige Echtzeit-Biosensorsysteme für Krankheitserreger, die sich für die Vor-Ort-Überwachung eignen, sind ein grosser Vorteil, um die Sicherheit an wichtigen Orten wie Gesundheitseinrichtungen zu gewährleisten. Solche Systeme helfen dabei, Ausbrüche und Orte mit problematischer Luftqualität zu erkennen. Die Messung von luftgetragenen SARS-CoV-2 ermöglicht ein tieferes Verständnis der Virusübertragung über die Luft und eine Bewertung des Infektionsrisikos.

Ziel

Das Hauptziel war die Entwicklung eines Instruments für die Echtzeitüberwachung von SARS-CoV-2 in der Luft. Das Aerosolmessgerät und der photothermische Biosensor sollten eine Vor-Ort-Detektion ermöglichen. Ein weiteres Ziel war die Modellierung des Infektionsrisikos und ein besseres Verständnis der Dynamik des Virusaerosols. Das System sollte das Sammeln von epidemiologischen Daten unterstützen und zur Erstellung von Sicherheitsprotokollen beitragen.

Resultate

Wir haben eine Biosensor-Plattform zum Nachweis von SARS-CoV-2 in der Luft validiert. Das System wurde in einem Spital als Proof of Concept eingesetzt. Die Ergebnisse zeigten unterschiedliche Viruskonzentrationen in einem Spital, was darauf hindeutet, dass Masken, Belüftung und Virusausscheidung die Viruskonzentration in der Luft beeinflussen. Wir wiesen das Virus auch in Spitalgängen, in denen die Türen der Isolierzimmer geschlossen waren, nach.

Wir entnahmen täglich Proben, um die Viruskonzentration im Zeitverlauf zu überwachen. Die Ergebnisse wurden zur Echtzeitüberwachung weitergegeben. In einem Pflegeheim korrelierten erhöhte Viruskonzentrationen mit Mitarbeitenden, die später positiv getestet wurden. Dies zeigt, dass das System problematische Luftbedingungen erkennen kann.

Die Langzeitüberwachung wurde im Frühjahr 2023 in einer Spital-Cafeteria durchgeführt, wo die Daten die epidemiologische Situation widerspiegeln und zeigten, dass sich das System zur Überwachung von Infektionswellen eignet. Es zeigte sich, dass selbst in Szenarien mit geringem Risiko ein Infektionsrisiko ohne Masken besteht. Ergänzend dazu haben wir kontrollierte Laborexperimente mit einem Coronavirus-Surrogat durchgeführt. Dies lieferte wertvolle Daten für einen Vergleich.

Wir verbesserten die Einrichtung zur Luftprobenahme, indem wir Sensoren zur Überwachung von Parametern wie CO₂, Luftfeuchtigkeit und Feinstaub anbrachten. Zudem untersuchten wir verschiedene Primer-Sets für SARS-CoV-2-PCR-Tests und empfahlen Sets für eine kosteneffiziente und zuverlässige Identifizierung des Virus. Schliesslich ergab eine Maskenstudie keine positiven Fälle, was eventuell auf die niedrigen Infektionsraten während des Zeitraums zurückzuführen ist.

In der Studie wurde die Biosensing-Plattform für den Nachweis von SARS-CoV-2 erfolgreich validiert. Sie zeigte unterschiedliche Viruskonzentrationen in Gesundheitseinrichtungen. Selbst in Szenarien mit geringem Risiko bestand ohne Masken ein Infektionsrisiko.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Wir haben ein Instrument zur Überwachung von SARS-CoV-2 in der Luft entwickelt und eingesetzt. Es liefert eine Frühwarnung über problematische Luftqualität und potenzielle Übertragungsorte. Die Daten können über die Notwendigkeit und Wirksamkeit von Massnahmen informieren, korrelieren mit der epidemiologischen Situation und bieten eine Alternative zu Bevölkerungstests. Dem Gesundheitswesen ermöglicht es, die Sicherheit zu verbessern und das Verständnis der Übertragung durch die Luft zu erweitern.



Fazit Modul 3

Entwicklung von Impfstoffen, Medikamenten und Diagnostika



Barbara Rath, Vaccine Safety Initiative, Berlin und New Orleans
Bettina Ernst, Innovationsrätin Innosuisse, Preclin Biosystems AG

Dieses Forschungsmodul besteht aus einer Vielzahl von Projekten, die darauf abzielen, die pathophysiologischen und immunologischen Mechanismen der Covid-19-Krankheit besser zu verstehen und die präventiven und diagnostischen Möglichkeiten in der Schweiz und darüber hinaus angesichts der Herausforderungen und des Zeitdrucks einer Pandemie zu verbessern.

Die ausgewählten Projekte haben in ihren Bereichen Fortschritte erzielt, und der SNF war so umsichtig, den Austausch zwischen den Projektteams während der Konferenzen in Interlaken und Thun zu fördern. Aus Sicht der Beteiligten wird es entscheidend sein, die Ergebnisse der Projekte unter dem Gesichtspunkt nachhaltiger Ergebnisse weiter zu verfolgen, die der Schweiz langfristig zugute kommen und gleichzeitig die Pandemievorsorge stärken.

Das Modul zeigt beispielhaft, wie dies erreicht werden kann und wie jedes der Projekte dazu beiträgt, einen bestimmten Aspekt der Covid-19-Krankheit, die rechtzeitige Diagnose der Infektion, die Überwachung der Krankheitsaktivität und die Korrelate des Schutzes, die Verbreitung der Krankheit im Körper, das Risiko einer schweren oder langen Covid-Erkrankung und die Möglichkeit des Schutzes durch neuartige Impfstoffe zu beleuchten.

Herausragende Forschungsprojekte und ihre Ergebnisse

Die Gruppe von Cornel Fraefel entwickelte einen oralen Impfstoff auf der Grundlage von rekombinantem *B. subtilis*, der spezifische SARS-CoV-2-Antigene trägt. Sie wiesen erfolgreich nach, dass die Impfstoffkandidaten sicher sind, keine nachteiligen Auswirkungen auf das Wohlergehen von Tieren haben und dass sie in der Lage sind, das Immunsystem zu stimulieren und sowohl humorale

als auch zelluläre Immunreaktionen gegen SARS-CoV-2 auszulösen.

Das Pascolo-Projekt entwickelte und optimierte erfolgreich mRNA-Impfstrategien, die eine wesentlich geringere mRNA-Dosis pro Verabreichung ermöglichen (im ng-Bereich anstelle des Bereichs von 10–100 µg, der derzeit bei vermarkteten mRNA-Impfstoffen verwendet wird). Dadurch werden die Produktionskosten gesenkt und gleichzeitig die Stabilität des mRNA-Trägers erhöht.

Die Forschungsgruppe um Andreas Plückthun hat verschiedene Adenovirus-Vektoren entwickelt, die für therapeutische Nutzlasten zur Prävention und Behandlung von Covid-19 in allen Stadien des Krankheitsverlaufs kodieren. Das Team validierte diese Vektoren in mehreren In-vitro-Tests sowie in vorläufigen In-vivo-Mausmodellen und wies erfolgreich die Funktionalität des Genträgersystems und den optimierten Verabreichungsweg (aerosolbasierte Verabreichung) nach.

Das Forschungsteam von Sebastian Maerkl entwickelte, validierte und implementierte einen neuartigen mikrofluidbasierten Nano-Immunassay zur Unterstützung gross angelegter Sero-Surveillance-Programme. Dieses Projekt ist ein aussergewöhnliches Beispiel eines vom NFP 78 geförderten Projekts, das direkt und unmittelbar zu einer verbesserten Pandemiebekämpfung beigetragen hat.

Christian Münz und sein Team konzentrierten sich auf Untersuchungen zum besseren Verständnis der Rolle der T-Zell-Immunität bei der Covid-19-Infektion. Sie analysierten den Phänotyp und die Antigenspezifität von SARS-CoV-2-spezifischen T-Zellen und verglichen immunologische Merkmale bei der Infektion, der Impfung und beim Long-Covid-Syndrom. Dazu gehörte auch die Analyse der T-Zell-Antworten auf verschiedene virale

Proteine nach einer natürlichen Covid-19-Infektion und einer mRNA-Impfung. Sie untersuchten insbesondere klinische – einschliesslich neurokognitiver – und Lebensqualitätsparameter und verglichen diese mit verschiedenen Veränderungen des angeborenen und adaptiven Immunsystems vor und nach einmonatiger Verabreichung von Paraprobiotika.

Die Gruppe von Sandrine Gerber entwickelte eine Mikrofluid-Plattform für den Echtzeit-Nachweis des SARS-CoV-2-Virus auf der Grundlage von multifunktionalen Siliziumdioxidmembran-Biosensoren. Nach Abschluss des Projekts wurde ein vorindustrielles System erfolgreich realisiert, das derzeit elektronischen und optischen Tests unterzogen wird, um es vollständig zu charakterisieren.

Die Forschungsgruppe von Cristina Müller entwickelte Radioliganden für die nicht-invasive Bildgebung und Quantifizierung von ACE2 (funktioneller Rezeptor auf Zelloberflächen, über den SARS-CoV-2 in Wirtszellen eindringt) mittels PET, um Klinikerinnen und Klinikern ein Instrument zur Verfügung zu stellen, mit dem sie die Dynamik der ACE2-Expression in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, vorbestehender Morbidität, Medikation und Umweltfaktoren untersuchen können, um eine (frühzeitige) Risikostratifizierung zu ermöglichen.

Nutzung bereits vorhandener Modelle und Plattformen in Pandemie-Situationen

Das Forschungsmodul zur Entwicklung von Impfstoffen, Medikamenten und Diagnostika veranschaulicht, dass bereits bestehende Modelle und Plattformen in Pandemiesituationen genutzt werden können, um – vielleicht kein marktfähiges Produkt, aber doch – wichtige Fortschritte bei der Entwicklung von Therapeutika, Diagnostika und/oder Impfstoffen zur Vorbeugung von Virusinfektionen mit pandemischem Potenzial zu erzielen. Es ist interessant und wurde auf der Abschlusskonferenz des NFP 78 in Thun im Jahr 2023 diskutiert, dass die Teams der Grundlagenforschung angesichts des extremen Zeitdrucks und der hohen Arbeitsbelastung des klinischen Personals zu Beginn der Pandemie über mehr Ressourcen und Kapazitäten verfügten, um konkrete Pläne zu entwickeln, die ihre Forschung auf die nächste Stufe bringen, während der schnelle Zugang zu In-vivo-Modellen, BL3-Laboreinrichtungen und klinischen Forschungsteams ein gewisser Engpass blieb.

Viele der erfolgreichen Projekte in diesem Modul konnten beachtliche Erfolge erzielen, benötigen jedoch zusätzliche nationale und möglicherweise internationale Zusammenarbeit, um nachhaltige finanzielle und personelle Ressourcen für die nächsten Stufen der präklinischen und klinischen Entwicklung oder für die industrielle Anpassung, Erprobung und Skalierung neuartiger Instrumente und Ansätze bereitzustellen.

Viele Spezialistinnen für Infektionskrankheiten und Experten für Atemwegsviren waren mit der Behandlung von Fällen in der klinischen Routineversorgung beschäftigt und berieten Regierungen und Spitelleitungen in Zeiten einer akuten Krise. Es ist zu hoffen, dass nun, da sich das Tempo wieder normalisiert hat, nachhaltige Mittel bereitgestellt werden, um die nächsten Phasen der präklinischen und klinischen Entwicklung voranzutreiben. Die präklinische und klinische Forschung wird zeigen, welche Ansätze am vielversprechendsten sind und sich letztlich in der Praxis bewähren. Dies wird in einigen Fällen ein jahrzehntelanges Engagement erfordern, in anderen mehrere Jahre. Die Vielfalt der für das NFP 78 ausgewählten Ansätze unterstreicht jedoch die Innovationskraft grosser strategischer Förderaufrufe mit enger Betreuung und wissenschaftlichem Austausch zwischen den Teams.

Alles in allem war das NFP 78 ein hervorragend durchgeführtes Forschungsprogramm, das zu bedeutenden Innovationen und wirkungsvollen wissenschaftlichen Ergebnissen für die kommenden Jahre geführt hat. Es ist zu hoffen, dass mehrere dieser Ansätze letztendlich zu einem konkreten Nutzen für Patientinnen, Patienten und ihre Angehörigen führen werden.

Forschungsprojekt

Vorantreiben des technologischen Reifegrads eines biologisch gesicherten Impfstoffs gegen SARS-CoV-2

Cornel Fraefel, Universität Zürich
Claudio Aguilar, Catherine Eichwald

Während der Pandemie befanden sich über 382 Impfstoffe in der Entwicklung. Diese Kandidaten verwenden inaktivierte oder abgeschwächte Viren, virale Vektoren, Proteine oder Nukleinsäuren. Wir arbeiten mit dem sicheren Bakterium *Bacillus subtilis* als Impfstoffvektor zur Stimulierung des Immunsystems.

Hintergrund

Auf der Grundlage einer von unserer Gruppe veröffentlichten Technologie haben wir einen Impfstoff mit rekombinanten Lebendsporen von *B. subtilis* entwickelt. Nach oraler Verabreichung umgehen die Sporen die Magenbarriere und gelangen in den Darm, wo sie sich zu Biofilmen entwickeln, die SARS-CoV-2-Antigene exprimieren. Diese Technologie ist bei der Impfung von Tiermodellen erfolgreich und ruft Immunantworten gegen das Protein mCherry, Paramyosin und Tropomyosin von *Echinococcus granulosus* hervor.

Ziel

Ziel war es, einen oralen Impfstoff auf der Basis von rekombinantem *B. subtilis* zu entwickeln, der SARS-CoV-2-Antigene enthält. Wir untersuchten die nach der Impfung im Mausmodell ausgelösten Immunantworten. Die SARS-CoV-2-Antigene werden als Fusionsproteine mit Biofilm-Matrixprotein TasA exprimiert. Die Impfstoffplattform kann leicht an neu auftretende Antigene, an neue Varianten von SARS-CoV-2 oder an Antigene anderer Krankheitserreger angepasst werden.

Resultate

Es ist uns gelungen, einen *B. subtilis*-Stamm zu entwickeln, der zum Überleben strikt auf das Molekül Theophyllin angewiesen ist. Da Theophyllin in der Umwelt nicht natürlich vorkommt, gewährleistet es die biologische Eingrenzung des Stammes. Vor diesem genetischen Hintergrund konnten wir ausgewählte Antigene von SARS-CoV-2 als chimäre Proteine zu TasA, einem entscheidenden Protein für die Biofilmbildung in *B. subtilis*, exprimieren. Wir konnten nachweisen, dass die Fusionsproteine korrekt exprimiert werden und dass sie die Gesamtphysiologie von *B. subtilis*, einschliesslich der Biofilmbildung oder Sporenbildung, nicht beeinträchtigen. Wichtig ist, dass diese Impfstoffstämme keine Gene tragen, die eine Antibiotikaresistenz verleihen. Eine bemerkenswerte Eigenschaft von *B. subtilis* ist die Fähigkeit, Sporen zu bilden. Die Sporen sind extrem resistent gegen Umweltbedingungen und können

oral verabreicht werden. Wir haben diese neu entwickelten Impfstoffkandidaten in einem Mausmodell getestet, indem wir den Impfstoff als Sporenpräparat oral verabreichten. Zunächst untersuchten wir gründlich die optimalen In-vivo-Versuchsbedingungen, die für das Gedeihen des Impfstoffkandidaten im Mausmodell erforderlich sind, einschliesslich seiner Sicherheit. Nachdem diese Schritte abgeschlossen waren, testeten wir die Kandidaten, die SARS-CoV-2-Epitope exprimieren, auf ihre Fähigkeit, im Mausmodell eine Immunantwort auszulösen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Impfstoffkandidaten sicher waren und keine negativen Auswirkungen auf das Wohlbefinden der Tiere hatten. Die Impfstoffkandidaten waren in der Lage, das Immunsystem zu stimulieren und sowohl humorale als auch zelluläre Immunantworten gegen SARS-CoV-2 hervorzurufen.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Wir haben einen sicheren, wirksamen oralen Impfstoffkandidaten gegen SARS-CoV-2 entwickelt. Nach oraler Verabreichung stimuliert der Impfstoff das Immunsystem und löst sowohl humorale als auch zelluläre Reaktionen gegen das Virus aus. Der Impfstoff kann leicht an verschiedene Antigene angepasst werden. Da er auf Sporen von *B. subtilis* basiert, kann er in Kombination mit Sporenpräparaten, die auf mehrere Antigene des Virus abzielen, in einer einzigen Dosis verabreicht werden.

Forschungsprojekt

Mikrofluidplattform zum Echtzeitnachweis von SARS-CoV-2

Sandrine Gerber, EPFL Lausanne
Francesco Bertoni, Igor Stefanini

Wir haben eine tragbare Mikrofluid-Plattform für den Nachweis von nicht amplifizierten SARS-CoV-2-Viren in menschlichen Speichelproben mit einer Empfindlichkeit von bis zu 10 aM entwickelt, die auf Hybridisierungseignissen an der Oberfläche von DNA-Biosensoren auf Siliziumdioxidbasis basiert.

Hintergrund

Mit dem Auftreten und der Ausbreitung von Covid-19 entstand der Bedarf an schnellen, genauen und breit anwendbaren Nachweisverfahren. Massentests haben sich als effizient erwiesen, um die Prävalenz der Krankheit zu verringern. Die RT-qPCR-Diagnostik, kann jedoch in Gebieten mit hoher Bevölkerungsdurchmischung und in Entwicklungsländern nicht eingesetzt werden. Die Entwicklung eines tragbaren Geräts für ein umfassendes und schnelles Virenscreening ist daher äusserst wünschenswert.

Ziel

Ziel des Projekts war der Entwurf und die Entwicklung einer Mikroanalyseplattform für den Nachweis von SARS-CoV-2-Virusladungen in menschlichen Speichelproben ohne Nukleinsäureamplifikation. Das Zielsystem sollte einen automatischen und vollständig integrierten Screening-Workflow bieten, einschliesslich der RNA-Extraktion aus den gesammelten Proben, der Erfassung der viralen Sequenzen durch hochempfindliche und spezifische Sensoroberflächen und Auslesung durch optische Fluoreszenzmikroskopie.

Resultate

Wir haben ein Mehrkomponenten-Mikrofluidgerät für den Prüfstand entwickelt, das aus einer Eingabemulde, einer Vorbehandlungskammer für die RNA-Extraktion, einer mit DNA-Biosensoren bestückten Screening-Kammer und einer Ausgabemulde besteht, die das Auslesen der Hybridisierungseignisse an den Sensoroberflächen mittels digitaler Fluoreszenzmikroskopie ermöglicht.

Aus einer Sammlung von Sequenzierungsdaten wurden mithilfe eines Sliding-Windows-Ansatzes 1.000 DNA-Sonden identifiziert, die auf hochpolymorphe Regionen des SARS-CoV-2-Genoms mit einer Länge zwischen 20 und 50 bp abzielen. Die In-silico-Auswahl wies auf eine 24 bp lange ssDNA-Sonde hin, die für das Virus spezifisch ist. Wir implementierten

kovalente Funktionalisierungsstrategien für die Konjugation der DNA-Sonde an nackte oder aminobeschichtete Borsilikatobjektträger. Eine Variation der Abstandseinheiten ermöglichte eine effiziente Methodik zur Feinabstimmung der Hybridisierungsdichte an der DNA-Sensoroberfläche mit Werten zwischen 0,5 und 3,1 pmol-cm⁻². Die Robustheit der chemischen Konjugationsansätze für die Immobilisierung von DNA-Sonden führte zu einer hohen Stabilität der Sensoroberflächen, die bis zu 4 Wochen bei 0°C gelagert werden können. Mit Speichelproben, die abnehmende Konzentrationen des Virus enthielten, ermittelten wir die Nachweisgrenze des Screening-Geräts bei 6 Kopien pro ml (entsprechend 10 aM). Auch das Fehlen eines Auslesesignals bei Speichelproben, die das MERS-Virus enthielten, beweist die Eliminationsfähigkeit und Spezifität des Systems. Nach der Validierung der Prüfstandsplattform haben wir einen vorindustriellen Prototypen des Screening-Geräts entwickelt, der das Fluoreszenzmikroskop, den mikrofluidischen Schaltkreis und den Bioimpedanz-Messaufbau integriert. Zu den aktuellen Entwicklungen gehören ein neues Design der Sensoreinheit, das den Anforderungen der Bioimpedanzauslesung entspricht, und die Erweiterung der Screening-Kapazitäten auf andere Viren.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Die Screening-Plattform ermöglicht ein SARS-CoV-2-Screening in Speichelproben ohne Rückgriff auf eine RNA-Amplifikation und mit einer Analysezeit von weniger als 15 Minuten. Probenverarbeitung und Detektionstechnologie sind für nicht spezialisiertes Personal zugänglich und können ausserhalb biomedizinischer Umgebungen betrieben werden. Die Funktionalisierungsstrategie ist unabhängig von der Sequenz der DNA-Sonde und bietet somit die Möglichkeit, die Technologie auf andere Viren anzuwenden.

Forschungsprojekt

Neue Technologie für serologische Massentests

Sebastian Maerkl, EPFL Lausanne
Isabella Eckerle

Gross angelegte serologische Profilerstellung von SARS-CoV-2 und verwandten humanen CoVs mit Mikrofluid-Nano-Immunoassays mit hohem Durchsatz.

Hintergrund

Die serologische Überwachung erfordert den Einsatz von Immunoassays zum Nachweis von Antikörpern im Blut. Bestehende Assays erfordern die Verwendung von Serum, das durch eine venöse Blutentnahme durch Fachpersonal in einer medizinischen Umgebung gewonnen werden muss. Im Rahmen dieses Projekts haben wir uns mit diesen Aspekten befasst, indem wir einen neuartigen serologischen Test entwickelten und ihn sofort in einer gemeinsamen epidemiologisch-virologischen Studie einsetzten.

Ziel

Wir wollten neue Technologien entwickeln, um hochpräzise, quantitative Immunoassays mit hohem Durchsatz und geringen Kosten durchzuführen. Durch die Entwicklung von Ansätzen zur Entnahme von Kapillarblutproben mit geringem Volumen wollten wir die Notwendigkeit von Serum- und Venenblutentnahmen vermeiden. Die Ansätze versuchten wir vollständig zu charakterisieren und validieren und die Technologien in serologischen Überwachungsprogrammen einzusetzen.

Resultate

Wir haben ein kostengünstiges Mikrofluid-System mit hohem Durchsatz entwickelt, mit dem über 1'000 Proben parallel analysiert werden können. Die Kosten des Tests werden im Vergleich zu Standard-ELISAs auf 0,06 % allein für die Reagenzien reduziert. Unsere Methode übertrifft die bestehenden Technologien bei den wichtigen Parametern Sensitivität und Spezifität. Ausserdem haben wir Schritte zur Probenentnahme und -verarbeitung entwickelt, die es ungeschulten Personen ermöglichen, mit einem Fingerstich eine winzige Menge Kapillarblut zu entnehmen und diese Probe per Post einzusenden, um sie auf unserer Molekulardiagnostik-Plattform analysieren zu lassen. Dies ermöglicht eine kostengünstige und einfache dezentralisierte Probenentnahme in Verbindung mit einer hochpräzisen zentralen Analyse.

Wir analysierten die Rolle von SARS-CoV-2-spezifischen, lokal gebildeten s-IgA-Antikörpern in der Nasenschleimhaut und verglichen sie mit funktionellen neutralisierenden

Antikörpern. Wir konnten zeigen, dass eine frühere Infektion signifikant höhere Antikörper gegen die sekretorische Komponente von IgA (s-IgA) hervorruft, während die Impfung nur bei einer Minderheit der Personen zu s-IgA-Antworten führt. Eine dritte Impfstoffdosis verbessert diese Reaktionen nicht. Der Schutz durch Neutralisierung gegen SARS-CoV-2-Stämme bei zuvor infizierten Personen war höher als bei nur geimpften Personen. Die Neutralisierung des Omicron BA.5-Stammes war bei Personen mit zuvor bestätigten BA.1- oder Delta-SARS-CoV-2-Infektionen vergleichbar. Ausserdem gibt es Hinweise darauf, dass s-IgA zur Virusneutralisierung in der Nasenschleimhaut beiträgt.

Eine Impfung mit 2 Dosen reduzierte die infektiöse Viruslast bei Delta-Infizierten, während bei Omicron BA.1-Durchbrüchen eine reduzierte infektiöse Viruslast bei geimpften Personen, nicht aber bei mit 2 Dosen geimpften Personen im Vergleich zu ungeimpften Personen beobachtet wurde.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Wir konnten rasch neue Technologien entwickeln, und setzten diese in Genf und Lausanne ein, um die Sero-Surveillance-Programme zu unterstützen. Dieses Assay könnte zu Erkenntnissen über die Serokonversion beitragen und kinderfreundliche Ausbruchsuntersuchungen ermöglichen. Die Ergebnisse zur infektiösen Viruslast deuten darauf hin, dass Impfstoffe das Übertragungsrisiko für die Delta- und Omicron-BA.1-Varianten senken können und daher einen Nutzen für die öffentliche Gesundheit haben.

Forschungsprojekt

Zelluläre Immunität gegen SARS-CoV-2

Christian Münz, Universität Zürich

Silvio Brugger, Daniel Franzen, Ilijas Jelcic, Antonia Mueller, Volker Thiel

Wir haben die Immunantwort auf SARS-CoV-2-Spike (S) und Nukleoprotein (N) sowie auf Autoantigene der Multiplen Sklerose (MS) nach Infektion, beim Long-Covid-Syndrom und nach Impfung untersucht. Ein Schwerpunkt lag auf der Autoimmunität, die durch eine Infektion oder Impfung ausgelöst wird.

Hintergrund

Neben den Infektionen der oberen Atemwege wurde nach einer Infektion ein breites Spektrum von Organmanifestationen unterschiedlichen Schweregrades beobachtet. Ausgehend von prädisponierenden Faktoren wie Alter, Begleiterkrankungen, genetischen Faktoren sowie Umweltexpositionen wurden Pathomechanismen vermutet, darunter die Schädigung von Zellen und Geweben durch die Virusinfektion, indirekte Auswirkungen durch Immunreaktionen mit ähnlichen Ergebnissen und die Auslösung von Autoimmunreaktionen.

Ziel

Wir untersuchten Phänotyp und Antigenspezifität von SARS-CoV-2-spezifischen T-Zellen nach Infektion, Impfung und bei Long-Covid und die Induktion von Autoreaktivität gegen Autoantigene des Zentralnervensystems/MS bei Long Covid nach Infektion und Impfung. Dazu gehörten die Suche nach kreuzreaktiven Autoantigenen für SARS-CoV-2 S- oder N-Antigen-spezifische T-Zellklone sowie ein Behandlungsversuch mit Paraprobiotika bei Personen mit Long Covid.

Resultate

Die natürliche Infektion und die mRNA-Impfung induzieren bei allen untersuchten Personen robuste T-Zell-Antworten gegen SARS-CoV-2 S- (Infektion und Impfung) und N-Protein (Infektion). Bei Patientinnen und Patienten mit Long Covid zeigen mehr als 50 % eine Reaktivität gegen MS-Autoantigene in einem Ausmass, das mit dem vergleichbar ist, das wir bei MS-Patientinnen und Patienten beobachten. Eine weitere Charakterisierung der erworbenen Immunzellen sowie die Untersuchung von klinischen, neurokognitiven, Müdigkeits-, autonomen Nervensystem-Funktions- und Lebensqualitätsparametern im Zusammenhang mit den immunologischen Befunden stehen noch aus.

Zwei Geimpfte, die nach der Impfung MS entwickelten, wurden untersucht. Wir konnten durch die Untersuchung von

S-Antigen-spezifischen T-Zellen aus dem peripheren Blut und von T-Zellen aus dem Liquor zeigen, dass die S-Ag-Impfung in der Lage ist, kreuzreaktive CD4+ T-Zellen zu induzieren, die MS-Autoantigene erkennen. Der Nachweis der molekularen Mimikry auf der Ebene einzelner T-Zell-Klone deutet darauf hin, dass die S-Ag-spezifische T-Zell-Reaktion bei prädisponierten Personen eine ZNS-Autoimmunerkrankung auslösen kann. Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass solche Ereignisse sehr selten sind und eher nach einer Infektion auftreten.

Wir untersuchten klinische Parameter, neurokognitive Defizite, Müdigkeit und Lebensqualität sowie Immunparameter, einschliesslich Veränderungen des Immunsystems bei einer kleinen Gruppe von Personen mit Long Covid vor und nach einmonatiger Verabreichung von Paraprobiotika, für die zuvor immunmodulatorische Wirkungen nachgewiesen worden waren. Die vorläufigen Daten deuten darauf hin, dass mehrere der Parameter positiv verändert sind, jedoch bevorzugt bei jungen Personen.

Einzelne T-Zell-Klone aus dem Liquor der Geimpften werden derzeit mit einem unvoreingenommenen Antigenentdeckungsansatz auf Kreuzreaktivität gegen menschliche, bakterielle und virale Ziele untersucht.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Unsere Ergebnisse zeigen, dass sowohl die Infektion als auch die Impfung zu robusten T-Zell-Reaktionen gegen SARS-CoV-2 S- und N-Ag führen. Patientinnen und Patienten mit Long Covid scheinen kreuzreaktive Immunantworten gegen ZNS-Autoantigene zu entwickeln. Es wird wichtig sein, diesen Aspekt besser zu verstehen, zumal zwei Geimpfte MS entwickelt haben. Paraprobiotika, Probiotika und antigenspezifische Tolerierung sollten als Behandlungsansätze für Long Covid eingehender untersucht werden.

Forschungsprojekt

Entwicklung eines Radioliganden für die ACE2-/PET-Bildgebung

Cristina Müller, Paul Scherrer Institut, Villigen
Jeffrey Bode, Roger Schibli

Covid-19 zeigt eine grosse Variabilität in Bezug auf Anfälligkeit, Verlauf und Schweregrad der Symptome. Diese Heterogenität könnte mit den Unterschieden in der Expression von Proteinen zusammenhängen, die für die SARS-CoV-2-Infektion von Wirtszellen verantwortlich sind, wie zum Beispiel das Enzym ACE2.

Hintergrund

Eine frühzeitige Risikostratifizierung ist wichtig, um eine Überlastung der Spitäler und Intensivstationen im Hinblick auf künftige Generationen von SARS-CoV-2 zu vermeiden. Die Bildgebung mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kann zur Risikostratifizierung dienen, indem sie die Expression und Regulierung wichtiger Krankheitsfaktoren wie ACE2 - dem Eintrittsrezeptor von SARS-CoV-2 - bewertet und so Behandlungsmöglichkeiten bietet.

Ziel

Es wurde vermutet, dass ACE2 für die Anfälligkeit für Infektionen und das Fortschreiten der Krankheit verantwortlich ist. Ziel dieses Projekts war die Entwicklung eines Radioliganden für die nicht-invasive Bildgebung und Quantifizierung von ACE2 mittels PET. Wir wollten Klinikern ein Instrument geben, mit dem sie die Dynamik der ACE2-Expression in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Morbidität, Medikation und Umweltfaktoren untersuchen können, um so eine Risikostratifizierung zu ermöglichen.

Resultate

ACE2-spezifische Peptide wurden auf der Grundlage der Struktur von DX600 entwickelt, die mit einem Chelator zur Komplexierung eines Radionuklids ($^{68}\text{Ga}/^{67}\text{Ga}$) modifiziert wurden, um die nukleare Bildgebung mittels PET oder Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) zu ermöglichen. Unter diesen Radiopeptiden zeigte ^{67}Ga -HBED-CC-DX600 die vielversprechendsten Eigenschaften hinsichtlich der Aufnahme in ACE2-exprimierenden Zellen und Xenotransplantaten. Da das Radiopeptid keine unerwünschte Aufnahme in nicht zielgerichteten Geweben zeigte, könnte es für die nicht-invasive Bildgebung von ACE2 nützlich sein. Obwohl dieses Radiopeptid dazu diente, präklinische Zell- und Tiermodelle zu etablieren und potenziell kritische Aspekte im Zusammenhang mit der ACE2-Bildgebung zu verstehen, würde es nicht die Anforderungen für eine klinische Umsetzung

erfüllen. Parallel dazu entwickelten wir einen ^{18}F -basierten niedermolekularen Radioliganden für die nicht-invasive Visualisierung von ACE2 mittels PET. Ein solcher Radioligand könnte möglicherweise unter Einhaltung der Guten Herstellungspraxis (GMP) mit einem automatischen Synthesemodul hergestellt werden, wie es für die Produktion von Radiopharmazeutika zur Anwendung am Menschen erforderlich ist. Obwohl der Radioligand vielversprechende Eigenschaften aufweist, ist eine weitere Optimierung der chemischen Struktur erforderlich, um seine Pharmakokinetik zu verbessern und eine unerwünschte Anreicherung im Darmtrakt zu verhindern. Obwohl der endgültige Radioligand noch nicht identifiziert werden konnte, sind wir überzeugt, dieses Ziel in einem Folgeprojekt zu erreichen, das sich auf die Optimierung der Leitstruktur konzentrieren wird. Letztendlich könnten Kliniker von einem solchen PET-Mittel profitieren, nicht nur zur Beurteilung von Personen mit Covid-19, sondern auch von Patientinnen und Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, um ihnen individuellere Behandlungsmöglichkeiten zu bieten.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Nur wenn wir die Rolle der Hauptakteure bei einer SARS-CoV-2-Infektion verstehen, wird es möglich sein, ungünstige Bedingungen in bestimmten Bevölkerungsgruppen durch Interventionen anzugehen und individualisierte Behandlungen für bestimmte Risikopatientinnen und -patienten anzubieten. Das Verständnis dieser Mechanismen kann auch für die Bekämpfung künftiger Coronaviren und Herz-Kreislauf-Erkrankungen von Nutzen sein.

Forschungsprojekt

Optimierter mRNA-Impfstoff gegen Covid-19

Steve Pascolo, Universitätsspital Zürich

In vitro transkribierte (ivt) mRNA Impfstoffe haben sich während der Covid-19-Pandemie als am schnellsten herstellbar erwiesen. Im März 2020 injizierte Moderna den ersten Teilnehmer mit einem ivt-mRNA-Impfstoff. Das vorliegende Projekt zielt darauf ab, die mRNA-Impfstoffe weiter zu optimieren.

mit nur 5 Gramm Spike-codierender mRNA geimpft werden könnte. Diese Menge an mRNA könnte leicht in einer kleinen GMP-zertifizierten Infrastruktur mit geringen Mengen an Reagenzien hergestellt werden.

Hintergrund

Bei den von BioNTech, CureVac und Moderna entwickelten nicht-replizierenden mRNA-Impfstoffen liegt die Menge der mRNA pro Injektion zwischen 12 und 100 µg. Für 100 µg Dosen würde die Impfung der Schweizer Bevölkerung 2 kg gereinigte mRNA erfordern, also mindestens 400 Liter Transkriptionsreaktionsgemisch. Dies erfordert teure Infrastrukturen und grosse Mengen an Rohstoffen. Die selbstvervielfältigende mRNA benötigt viel weniger Material als die nicht-vervielfältigende mRNA.

Ziel

Unser Ziel war es, einen optimalen und sicheren selbstvervielfältigenden mRNA-Impfstoff für die subkutane, intramuskuläre oder intranasale Verabreichung herzustellen, der eine starke Antikörperreaktion gegen SARS-CoV-2 hervorruft. Die mRNA-Mengen könnten um das Tausendfache geringer sein als die Mengen, die für die derzeitigen nicht-replizierenden mRNA-Impfstoffe erforderlich sind.

Resultate

Wir erwarteten eine Formulierung eines mRNA-Impfstoffs gegen SARS-CoV-2 zu finden, die nach einer Injektion einer sehr kleinen Menge Impfstoff-mRNA im Bereich von einem Nanogramm mRNA pro Maus eine starke Antikörperreaktion auslöst. Das Ergebnis wäre ein sicherer, wirksamer, vielseitiger und kostengünstiger mRNA-Impfstoff gegen Coronaviren, der auch die Grundlage für einfach und schnell herzustellende Impfstoffe gegen neue Viruserkrankungen bilden kann.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Unsere Arbeit würde eine Methode zur Entwicklung und Herstellung eines mRNA-Impfstoffs liefern, der mit einer minimalen Menge an injizierter mRNA starke Antikörperreaktionen gegen das SARS-CoV-2-Virus auslösen kann. Wir gehen davon aus, dass die Schweizer Bevölkerung mit dieser Methode

Forschungsprojekt

Ein Trojanisches Pferd zur Bekämpfung des Coronavirus direkt in der Lunge

Andreas Plückthun, Universität Zürich

SARS-CoV-2 wird über die Lunge aufgenommen. Der Aufbau einer passiven und aktiven Immunreaktion wäre in diesem Organ effektiv. Wir haben unsere Technologie der synthetischen Adenoviren mit Aerosolen eingesetzt, um die Produktion von Therapeutika und Impfstoffen direkt in der Lunge zu erreichen.

Hintergrund

Unsere Forschungsgruppe hat eine Plattform für die Erzeugung nicht-replikativer, hochkapazitiver, darmloser Adenoviren entwickelt, die mit Hilfe von Adaptern für Zelloberflächen-Biomarker für die Transduktion spezifischer Zelltypen neu ausgerichtet werden können. Sie wurden für den Transport grosser Nutzlasten verwendet, wie nAbs und/oder Impfstoffcocktails. Diese wurden mit hoher Reinheit erzeugt, und mit einem technischen Schutzschild überzogen, der die immunbasierte Clearance reduziert.

Ziel

Unser Ziel war es, unsere Verabreichungsplattform (SHREAD) auf Covid-19 anzupassen. Wir haben SHREAD auf der Grundlage von darmlosen Adenoviren ohne virale Gene intrapulmonal als Aerosole eingesetzt und wollten es an den Lungentropismus anpassen, da dort SARS-CoV-2 den Körper zuerst infiziert. Für die Therapie wollten wir erreichen, dass die Lunge direkt Antikörper produziert. Auch als Impfung sollte es eine mukosale Immunität und Gedächtnisreaktionen entwickeln, die Antigene produzieren.

Resultate

Wir haben adenovirale Retargeting-Adapter für Biomarker entwickelt und getestet, die auf Epithelzellen der Atemwege (AECs) und antigenpräsentierenden Zellsubtypen (APCs) vorhanden sind. Aus unserem Pool von Retargeting-Adaptern hatten wir mehrere in unserem Portfolio identifiziert, die für mukosale SARS-CoV-2-Anwendungen eingesetzt werden können. Wir entdeckten, dass das wirksamste Targeting durch die Beschichtung mit Lactorferrin erreicht wurde, das bei Adenovirusinfektionen der Lunge eine Rolle spielt.

Als Nächstes entwickelten wir ein System auf Aerosolbasis, um die Partikel in einem Mausmodell in die Lunge zu bringen. Dies wurde mit einer intratrachealen Verabreichung verglichen, von der man sich eine unabhängige Einschätzung der

Effektivität der Infektion des Lungengewebes versprach. In beiden Fällen wurde eine hervorragende Transduktion des Lungengewebes beobachtet, was zeigt, dass der aerosolbasierte Verabreichungsweg vielversprechend ist.

Drittens haben wir die Viren so entwickelt, dass sie für therapeutische Modalitäten und - in einem ergänzenden Ansatz - für Immunogene kodieren. Wir haben Konstrukte erzeugt, die für die Anti-Spike-Antikörper REGN10933 und REGN10987 kodieren. Dies im IgG- und IgA-Format, das für eine Reaktion in der Lungenschleimhaut wirksam wäre. Wir untersuchten diese Antikörper in ihrem ursprünglichen Format und als murinisiertes chimäres Molekül, um sie in Mäusen zu testen. Ausserdem testeten wir das Anti-Spike-DARPin MP0420. In einer zweiten Reihe von Experimenten haben wir Spike-Konstrukte als Immunogene verglichen. Alle Konstrukte werden in unserem System exzellent exprimiert.

Wir konnten in Mausexperimenten mit einer aerosolbasierten Verabreichung unseres darmlosen Virussystems und des optimierten Retargetings zeigen, dass in der Lunge eine hervorragende Expression des therapeutischen Antikörpers beobachtet wird, was dieses Konzept belegt. Bemerkenswert ist, dass keine Expression in Off-Target-Geweben zu beobachten ist.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Die hier entwickelte Strategie könnte ein effizientes System für die In-vivo-Produktion einer therapeutischen Modalität und eines Immunogens in der Lunge darstellen. Es ist möglich, dass sie aufgrund der Produktion und der langen Verweildauer im betreffenden Gewebe, wo sie eine maximale Schutzwirkung entfalten können, wirksamer wären als die derzeitigen Ansätze. Da die Komponenten modular aufgebaut sind, können sie an verschiedene Stämme, Viren und sogar Lungenerkrankungen angepasst werden.



Fazit Modul 4

Klinische Forschung und therapeutische Interventionen zur Verbesserung der Behandlung



Giacomo Grasselli, Università degli Studi di Milano
Emanuela Keller, Innovationsrätin Innosuisse, Universität Zürich

Zu Beginn der Pandemie waren die Pathogenese von mikrovaskulären Komplikationen und Organ-Dysfunktionen bei Covid-19 unbekannt. Mit dem Projekt «Körper-eigenes Immunsystem und Covid-19» untersuchte Sacha Zeerleder die systemische Entzündung bei schwerem Covid-19, die zu multiplen Organ-Dysfunktionen führt. Insbesondere wurde die Komplementaktivierung mit nachfolgender neutrophiler Aktivierung des angeborenen Immunsystems in Form von neutrophilen extrazellulären Fallen (NETs) sowie die Pathogenese mikrovaskulärer Komplikationen auf Endothelzell-Ebene untersucht. Die Komplementaktivierung und die Marker für NETs nahmen mit dem Schweregrad der Erkrankung signifikant zu und waren mit einem tödlichen Ausgang verbunden. Es wurde ein innovativer Ansatz zur spezifischen Messung zellfreier DNA entwickelt, die von Endothelzellen in den Blutkreislauf abgegeben wird, sowie ein Assay mit hohem Übertragungspotenzial zur Untersuchung mikrovaskulärer Endothelschäden bei anderen schweren Erkrankungen wie Sepsis durch andere Erreger wie Bakterien und Pilze. Die Messung der Komplementaktivierung und der Marker für NETs ist ein geeignetes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung, kann zur Vorhersage des Ausgangs beitragen und die Wirksamkeit therapeutischer Massnahmen bei Covid-19 überwachen. Die Projektergebnisse bieten darüber hinaus Instrumente zur Überwachung der therapeutischen Komplementhemmung auf verschiedenen Ebenen, was für die Planung klinischer Studien für in naher Zukunft aufkommende Komplementtherapeutika wichtig ist.

Ziel des von Philippe Plattet geleiteten Projekts «Sybodies neutralisieren SARS-CoV-2 Varianten» war es, neutralisierende Antikörper einer neuen Generation zu entwickeln, die auf mehrere funktionelle Regionen des Spike-Proteins des Virus abzielen, um dessen Eintritt in die Zellen zu blockieren. Ein synthetisches Nanokörper-Paar (Sybody), Sb#15 und Sb#68, konnte identifiziert

werden. Die Kryo-EM bestätigte, dass Sb#15 und Sb#68 an zwei räumlich getrennten Epitopen angreifen. Resistente Viren entstehen schnell in Gegenwart einzelner Bindemittel. Der bispezifische Antikörper könnte nicht nur eine höhere Neutralisierungswirkung haben, sondern auch das Auftreten neuer SARS-CoV-2-Escape-Mutanten verhindern. Das Projekt schafft die Grundlage dafür, dass in Zukunft Multidomänen-Antikörper mit einem breiten Wirkungsspektrum entwickelt werden können. Die Plattformtechnologie könnte nicht nur für die Bekämpfung von SARS-CoV-2 und neuartigen Varianten, sondern auch für die Bekämpfung anderer Viren von grosser Bedeutung sein.

Das von Frédéric Allain geleitete Projekt «Analyse von Protein-RNA-Komplexen von SARS-CoV-2» dient dem Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Protein-RNA-Komplexen, was für die Entwicklung von Medikamenten wichtig ist und bei künftigen Pandemien mit Coronaviren hilfreich sein könnte. Der multimodale Ansatz, bei dem NMR-Spektroskopie und Vernetzung mit ultraviolettem Licht gekoppelt mit Massenspektrometrie sowie Modellentwicklung auf der Grundlage der integrativen Strukturbiologie zum Einsatz kommen, ist höchst innovativ. Der Ansatz – die Schnittstelle zwischen Protein und RNA gezielt zu untersuchen – wird für Pharmaunternehmen von Interesse sein, da er ihnen neue Möglichkeiten zur Entdeckung von Medikamenten bietet.

Das Projekt «Covid-19-Prognose mit künstlicher Intelligenz (AI)» unter der Leitung von Alexander Pöllinger zielte auf die Entwicklung eines künstlichen Intelligenz-Multi-omics-Modells auf der Grundlage von bildgebenden, klinischen und Labordaten ab. Die Forschenden konnten mehr als 3000 CT-Scans und Röntgenaufnahmen von Patientinnen und Patienten sammeln, die in der Schweiz, Italien und den USA behandelt wurden. Für mehr als 200 dieser Untersuchungen waren auch

klinische und Labordaten verfügbar. Das KI-Modell mit der Bezeichnung AssessNet-19 zeigte eine gute Leistung bei der Charakterisierung von Lungenläsionen, der Bewertung des Schweregrads auf der Grundlage einer standardisierten Skala (WHO-Schweregrad-Score) und der Vorhersage der Notwendigkeit einer Intubation nach 7 Tagen. Ein weiteres wichtiges Ziel war die Vorhersage des Risikos der Entwicklung schwerer Folgeerkrankungen in der chronischen Phase der Krankheit (Long Covid). Dieser KI-basierte Multi-Omics-Ansatz kann für das Management aktueller und künftiger Pandemien von Bedeutung sein, um Personen zu identifizieren, bei denen das Risiko besteht, sowohl in der akuten als auch in der chronischen Phase schwere Krankheitsverläufe zu entwickeln. Dies ist besonders wichtig in Situationen, in denen ein erhebliches Missverhältnis besteht zwischen den verfügbaren Ressourcen und der Zahl von Patientinnen und Patienten, die medizinische Hilfe benötigen.

Ziel des Projekts «Canakinumab bei Patienten mit Covid-19 und Typ-2-Diabetes» unter der Leitung von Mark Donath war es, die Wirksamkeit des Interleukin-1B-Inhibitors Canakinumab bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und Übergewicht, die wegen Covid-19 ins Spital eingeliefert wurden, zu bewerten. Fettleibige und zuckerkrankte Patientinnen und Patienten haben nämlich ein höheres Risiko, schwere hyperinflammatorische Reaktionen auf virale Infektionen zu entwickeln. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Canakinumab oder Placebo in Verbindung mit der Standardbehandlung (Steroide und/oder antivirale Medikamente). Der primäre zusammengesetzte Endpunkt der Studie (Überlebensdauer, Beatmung, Aufenthalt auf der Intensivstation und Spitalaufenthalt an Tag 29) wurde nicht erreicht, obwohl bei den mit Canakinumab behandelten Personen die Zahl der Todesfälle sowie die Dauer der Behandlung auf der Intensivstation und der Beatmung niedriger war. Darüber hinaus wiesen Patienten, die eine Anti-IL-1B-Therapie erhielten, niedrigere Werte von Markern für systemische Entzündungen und eine bessere Stoffwechsellage auf (d. h. sie benötigten geringere Dosen von Antidiabetika, um eine ähnliche Blutzuckereinstellung zu erreichen). Wahrscheinlich war die Studie nicht leistungsfähig genug, um einen signifikanten Unterschied im Gesamtergebnis festzustellen. Die Studie zeigt jedoch, dass Canakinumab zur Optimierung der Diabeteseinstellung bei übergewichtigen Patientinnen und Patienten mit Virusinfektionen und gleichzeitiger Behandlung mit Steroiden beitragen kann.

Das Projekt «Conestat alfa zur Behandlung von Covid-19» unter der Leitung von Michael Osthoff hatte zum Ziel, die Wirksamkeit von Conestat alfa (rekombinanter C1-Esterase-Inhibitor) zur Verringerung des Schweregrads der Erkrankung am Tag 7 bei hospitalisierten Patienten mit Covid-19 zu bewerten. Conestat alfa ist ein starker Inhibitor des Komplementsystems, des Kontaktsystems und des Kinin-Kallikrein-Systems, die beim Fortschreiten der Krankheit eine Rolle zu spielen scheinen. Von 621 Personen, die in fünf Zentren in der Schweiz, Brasilien und Mexiko untersucht wurden, wurden nur 85 in die Studie aufgenommen. Das DSMB empfahl den vorzeitigen Abbruch der Studie nach der zweiten geplanten Zwischenanalyse, da die Ausgangslage in den beiden Behandlungsgruppen weiterhin unausgewogen war (trotz Randomisierung war der Schweregrad der Erkrankung bei Studienbeginn in der Conestat-alfa-Gruppe höher) und kein Unterschied bei den Studienergebnissen bestand. Darüber hinaus gab es keine Hinweise auf eine signifikante Beeinträchtigung des Komplementsystems und anderer plasmatischer Kaskaden durch das Studienmedikament, was die ursprüngliche Hypothese und das Grundprinzip der Studie in Frage stellte.

Das Projekt «Thromboseprävention bei ambulanten Patienten mit Covid-19» unter der Leitung von Nils Kucher befasste sich mit einer wichtigen klinischen Frage. Es ist allgemein bekannt, dass Covid-19 mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen verbunden ist. Die genauen Indikationen und die Dosierung von Antikoagulantien in den verschiedenen Stadien der Erkrankung sind jedoch noch nicht bekannt. Ziel der OVID-Studie war es, zu prüfen, ob eine Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin bei ambulanten Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Covid-19 das Risiko von Spitalaufenthalt und Tod (primärer zusammengesetzter Endpunkt) sowie von kardiovaskulären Ereignissen verringern kann. Bei der vordefinierten ersten Zwischenanalyse, nachdem 475 Patienten (50 % der angestrebten Stichprobengröße) eingeschlossen worden waren, empfahl das unabhängige DSMB den vorzeitigen Abbruch der Studie, da sich die Behandlung als wirkungslos erwies (kein Unterschied beim primären oder einem der sekundären Endpunkte). Die Ergebnisse der Studie wurden in einer renommierten Fachzeitschrift veröffentlicht, was ihre Relevanz für die Behandlung von Patienten mit Covid-19 bestätigt. Da eine weitere, ähnliche Studie (ETHICS-Studie) an derselben Patientenpopulation durchgeführt wurde, führten die Prüfarzte eine gepoolte Analyse der OVID- und ETHICS-Studien auf individueller Patientenebene durch

(insgesamt 691 Patientinnen und Patienten), die den fehlenden Nutzen einer Behandlung mit Enoxaparin im Vergleich zu Placebo bestätigte. Schliesslich arbeiten die Forschenden an einer Metaanalyse auf Studienebene aller randomisierten Studien zur Thromboseprophylaxe bei ambulanten Patientinnen und Patienten und sammeln ausserdem Langzeitdaten von allen Personen, die in die OVID-Studie aufgenommen wurden.

Forschungsprojekt

Analyse von Protein-RNA-Komplexen von SARS-CoV-2

Frédéric Allain, ETH Zürich
Alexander Leitner

Wechselwirkungen zwischen viralen Proteinen und dem viralen RNA-Genom sind wichtig für SARS-CoV-2. Durch Kombination zweier struktureller Techniken haben wir diese Wechselwirkungen am Nukleokapsid-Protein (N) untersucht und gezeigt, wie dies für die Arzneimittelentwicklung genutzt werden kann.

Hintergrund

Grundlegende Aspekte der Wechselwirkungen zwischen Proteinen und RNA in Coronaviren sind bis heute unbekannt. Ein besseres Verständnis dieser Wechselwirkungen trägt zum Verständnis grundlegender Aspekte der Biologie des Virus bei und eröffnet zusätzliche Möglichkeiten für therapeutische Eingriffe. Wir untersuchten die Protein-RNA-Wechselwirkungen bei SARS-CoV-2, wobei wir das Nukleokapsid-Protein (N) und das Nicht-Strukturprotein 3 (Nsp3) als Ziele verwendeten.

Ziel

Unser Ziel war es, solche strukturellen Methoden zur Untersuchung von Protein-RNA-Interaktionen zwischen N und Nsp3 und ihren RNA einzusetzen. In einem ersten Schritt sollten die Bindungsstellen in diesen Protein-RNA-Komplexen lokalisiert und Modelle der Komplexe erstellt werden. Dann würden Verbindungen identifiziert, die an die Interaktionsregionen binden und somit in die Bindung zwischen den Partnern eingreifen. Diese Verbindungen können dann zu Medikamenten weiterentwickelt werden.

Resultate

Wir kombinierten die Techniken der kernmagnetischen Resonanzspektroskopie (NMR) und der Vernetzung mit ultraviolettem Licht, gekoppelt mit Massenspektrometrie (XL-MS), um die Wechselwirkung des N-Proteins mit einer seiner Zielregionen im viralen Genom, dem s2m-Element, zu untersuchen. Zwei Teile des N-Proteins wurden getrennt untersucht, und es wurden Modelle beider Domänen im Komplex mit s2m erstellt. Damit haben wir Wirkstofffragmente identifiziert, die an die N-Protein-Domänen bzw. s2m binden. Die NMR-Spektroskopie identifizierte solche Kandidaten aus mehr als 600 Fragmenten und zeigte Strukturen auf, die weiterentwickelt werden können, um die Stärke der Bindung zu erhöhen und die pharmakologischen Eigenschaften zu verbessern. Mit Partnern aus dem NFP 78 versuchen wir mittels Röntgenkristallographie

Strukturen der Proteindomänen und der RNA im Komplex mit solchen Wirkstofffragmenten zu erhalten.

Eine der Erkenntnisse anderer Forschungsgruppen war, dass das Nukleokapsid-Protein eine Flüssig-Flüssig-Phasentrennung (LLPS) durchläuft. Bei der LLPS bilden sich aus einer Lösung zwei flüssige Phasen in Form von dichteren Tröpfchen in einer umgebenden Flüssigkeit. Bei dem Coronavirus ist davon auszugehen, dass solche Prozesse für die Verpackung des RNA-Genoms im Virus und für die Replikation im Wirtorganismus wichtig sind. Auf dieser Grundlage haben wir auch LLPS-Prozesse untersucht, an denen das N-Protein beteiligt ist. Erste Ergebnisse zeigen, unter welchen Bedingungen sich Tröpfchen bilden und wieder auflösen und welche Veränderungen im Protein und der interagierenden RNA bei einer Phasentrennung auftreten.

Bei unserem zweiten Ziel, Nsp3, haben wir Experimente zur Identifizierung von RNA-Bindungsregionen mit Modell-RNA durchgeführt. Die Entwicklung von Modellen erwies sich als schwieriger. Da bekannt wurde, dass Nsp3 auch mit dem N-Protein interagiert, begannen wir mit Experimenten, die eine Verbindung zwischen den Zielproteinen und der RNA-Bindung herstellen.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Wir konnten die Allgemeingültigkeit unseres Ansatzes nachweisen, indem wir erfolgreich Strukturen von Komplexen erzeugten und Moleküle identifizierten, die an die Ziele binden. Unser Ansatz wird für Pharmaunternehmen als alternativer Weg zur Entwicklung antiviraler Medikamente von Interesse sein. Darüber hinaus wächst das Interesse an LLPS rapide und bietet eine weitere Richtung für die Arzneimittelentwicklung, indem es in biologische Mechanismen eingreift, die eine Phasentrennung beinhalten.

Forschungsprojekt

Canakinumab bei Patientinnen und Patienten mit Covid-19 und Diabetes

Marc Donath, Universitätsspital Basel

Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes und Adipositas ist das Immunsystem chronisch aktiviert, was möglicherweise zu höherem Risiko einer hyperinflammatorischen Reaktion auf SARS-CoV-2 und einer schweren Erkrankung beiträgt. Wir haben getestet, ob Canakinumab das klinische Ergebnis verbessert.

Hintergrund

CanCovDia war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Canakinumab plus Standardbehandlung im Vergleich zu Placebo plus Standardbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem BMI > 25 kg/m², die mit einer SARS-CoV2-Infektion hospitalisiert wurden.

Ziel

Den Patientinnen und Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 eine einzelne intravenöse Dosis Canakinumab oder Placebo zugeteilt. Canakinumab und Placebo wurden anhand eines unangepassten Win-Ratio-Ansatzes auf der Grundlage der Überlebensdauer, der Beatmung, des Aufenthalts auf der Intensivstation und des Krankenhausaufenthalts an Tag 29 verglichen.

Resultate

116 Patientinnen und Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip zugewiesen, 58 in jeder Gruppe. Für die primäre Analyse schied in jeder Gruppe eine Person aus. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden 85 Patientinnen und Patienten (74-6 %) mit Dexamethason behandelt [Canakinumab 41 (71-9 %), Placebo 44 (77-2 %)]. Die Win-Ratio von Canakinumab gegenüber Placebo betrug 1-08 (95 % CI 0-69-1-69; p=0-72). Innerhalb von vier Wochen verstarben in der Canakinumab- bzw. Placebogruppe 4 (7-0 %) bzw. 7 (12-3 %) Teilnehmende, 11 (20-0 %) bzw. 16 (28-1 %) Patientinnen und Patienten lagen auf der Intensivstation, 12 (23-5 %) bzw. 11 (21-6 %) waren länger als drei Wochen hospitalisiert. Die mediane Beatmungsdauer nach vier Wochen betrug in der Canakinumab- bzw. Placebogruppe 10 [IQR 6,0, 16,5] bzw. 16 Tage [IQR 14,0, 23,0]. Der mittlere glykosylierte Hämoglobin-A1c-Wert lag nach vier Wochen in der Canakinumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo bei 7-40 [IQR 6-65, 8-30] gegenüber 7-50 ([IQR 6-68, 8-33] p=0-955), obwohl die mit Canakinumab behandelten Patientinnen und Patienten

im Vergleich zu Placebo weniger Antidiabetika erhielten (OR 0-47 [95 % CI 0-23-0-95] p=0-04). Das mediane Verhältnis zum Ausgangswert des endogenen Insulins (pmol/L) nach vier Wochen betrug in der Canakinumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo 0,94 [0,59, 1,66] gegenüber 0,64 [0,29, 1,44] (GMR 2,21 [1,09, 4,48] (p=0,029). Das mediane Verhältnis zum Ausgangswert von CRP und IL-6 war nach 29 Tagen in der Canakinumab-Gruppe niedriger als unter Placebo (GMR 0-47 [0-27, 0-82], p=0-01, und 0-28 [0-11-0-68], p=0-005).

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Die Behandlung mit Canakinumab plus Standardbehandlung führte nicht zu einer signifikanten Verbesserung des primären Ergebnisses, trotz eines Vorteils beim Überleben, der Beatmung und der Zeit auf der Intensivstation. Die mit Canakinumab behandelten Patientinnen und Patienten benötigten weniger Antidiabetika, was möglicherweise auf eine erhöhte Insulinproduktion zurückzuführen ist. Canakinumab wurde mit einer verlängerten Reduzierung der systemischen Entzündung in Verbindung gebracht.

Forschungsprojekt

Thromboseprävention bei ambulanten Patientinnen und Patienten mit Covid-19

Nils Kucher, Universitätsspital Zürich
Stefano Barco

Gerinnungshemmer zur Vorbeugung von ungeplanten Spitaleinweisungen, Tod und Blutgerinnseln bei (ambulant- en) Hochrisikopatientinnen und -patienten mit symptomatischem Covid-19: die OVID-Studie.

Hintergrund

Blutgerinnsel können Covid-19 verschlimmern und zum Tod führen. Im Spital behandelte Patientinnen und Patienten erhalten routinemässig Thrombosemittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln, aber es war unklar, ob Hochrisikopatientinnen und -patienten diese Behandlung auch erhalten sollten. Da die meisten Personen zunächst zu Hause behandelt werden, blieb der potenzielle Nutzen von Thrombosemitteln für diese Gruppe ohne klinische Studien unbestätigt.

Ziel

In der OVID-Studie wurde ein potenzieller Nutzen von Thrombosemitteln bei Covid-19-Patientinnen und Patienten angenommen, der die Zahl der Spitalaufenthalte, vor allem aufgrund von thromboembolischen Komplikationen oder Covid-19 selbst, und die Zahl der Todesfälle bei Patientinnen und Patienten, die Blutverdünner erhalten, verringern könnte. Darüber hinaus untersuchten wir die Auswirkungen von Thrombosemitteln auf die Entwicklung von Blutgerinnseln und auf den Verlauf der Symptome.

Resultate

Soweit wir wissen, ist dies die erste und grösste Studie, in der untersucht wurde, ob die Einnahme des Thrombosemittels Heparin zur Vorbeugung von Blutgerinnseln bei Covid-19-Patientinnen und Patienten beitragen kann, die krank sind und Symptome haben, aber nicht ins Spital eingewiesen wurden. Insgesamt wurden 472 Patientinnen und Patienten in 8 Studienzentren in 2 Ländern (Schweiz und Deutschland) aufgenommen und 90 Tage beobachtet.

Als die Hälfte aller Teilnehmenden inkludiert und die Daten erfasst waren, wurde überprüft, ob die Behandlung gut genug wirkte, um die Studie fortzusetzen. Die unabhängige Gruppe, die die Studie überwachte, empfahl, die Studie vorzeitig abzubrechen. Sie kam zum Schluss, dass die Chancen, in dieser Studie einen eindeutigen Nutzen von Enoxaparin zur Vorbeugung von Blutgerinnseln festzustellen, angesichts der Annahmen zum Studiendesign gering waren. Die Ergebnisse

der OVID-Studie zeigten, dass die Verwendung von Enoxaparin das Risiko einer frühzeitigen Spitaleinweisung in keiner Situation verringerte. Das Gesamtrisiko einer frühzeitigen ungeplanten Spitaleinweisung aufgrund von Covid-19 betrug 3,4 %, wobei es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gab.

Unsere Studie und die Ergebnisse ähnlicher Studien, in denen andere Thrombosemittel verwendet wurden, sprechen nicht für die routinemässige Anwendung von Thrombosemitteln bei Covid-19-Patientinnen und Patienten, die sich nicht im Spital befinden, da dies möglicherweise schwere Komplikationen aufgrund von Covid-19 nicht verhindert.

Ausserdem haben wir gezeigt, dass eine frühzeitige Behandlung mit Thrombosemitteln den Verlauf der Symptome und deren Abklingen nicht verbessert. Obwohl unsere Ergebnisse auf eine Verringerung von Blutgerinnseln bei ambulanten Patientinnen und Patienten mit Covid-19 hindeuten, die Thrombosemittel erhielten (0,4 % gegenüber 1,7 % ohne Thrombosemittel), sind weitere Studien erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Die Ergebnisse dieser grossen Studie, an der Personen aus verschiedenen Ländern teilnahmen, zeigen, dass die Verwendung des Thrombosemittels niedermolekulares Heparin offenbar nicht verhindern konnte, dass sich der Zustand der Covid-19-Patientinnen und Patienten verschlechterte und sie ins Spital mussten. Ausserdem beschleunigte sie nicht das Abklingen der Symptome, und bei jedem sechsten Patienten traten 90 Tage nach Covid-19 noch Atemwegssymptome auf. Aufgrund dieser Ergebnisse wird die routinemässige Anwendung von Blutverdünnern bei Covid-19-Patientinnen und Patienten, die nicht ins Spital eingewiesen werden, nicht empfohlen.

Forschungsprojekt

Conestat alfa zur Behandlung von Covid-19

Michael Osthoff, Universitätsspital Basel

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann eine so starke Entzündungsreaktion in der Lunge hervorrufen, dass eine mechanische Beatmung erforderlich wird. In diesem Projekt wurde das entzündungshemmende Medikament Conestat alfa bei Patientinnen und Patienten mit Covid-19 untersucht.

Hintergrund

Eine überschüssige Entzündungsreaktion scheint die Hauptursache für das Fortschreiten von Covid-19 bis hin zum Lungenversagen zu sein. Conestat alfa ist eine künstlich hergestellte Form eines Proteins, das natürlicherweise im Blutkreislauf vorkommt und mehrere der Entzündungssysteme blockiert, die an der Covid-19-bedingten überschüssigen Entzündungsreaktion beteiligt sind. Eine Tierstudie mit dem Protein bei Coronaviren hat bereits vielversprechende Ergebnisse erbracht.

Ziel

In der PROTECT-COVID-19-Studie wurde untersucht, ob Conestat alfa bei stationär behandelten Patientinnen und Patienten mit Covid-19 ein schweres Fortschreiten der Erkrankung und die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung verhindern kann. Neben der Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen der Studie auch das Ausmass der Entzündung im Zeitraum von vier Wochen nach der Aufnahme in die Studie untersucht.

Resultate

An dieser internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Studie nahmen ab August 2020, 84 Teilnehmende mit mittelschwerem bis schwerem Covid-19 in der Schweiz, Brasilien und Mexiko teil. Die Teilnehmenden wurden randomisiert und erhielten entweder eine dreitägige Behandlung mit Conestat alfa zusätzlich zur Standardbehandlung oder die Standardbehandlung allein. Die meisten Patientinnen und Patienten erhielten Dexamethason als Standardbehandlung, gelegentlich wurde Remdesivir eingesetzt. Conestat alfa wurde trotz der Wahl einer höheren als der zugelassenen Tagesdosis gut vertragen, ohne dass es Sicherheitssignale gab. Die Studie wurde im September 2021 vorzeitig abgebrochen, nachdem eine vorab geplante zweite Zwischenanalyse relevante Ungleichgewichte bei den Ausgangswerten in den beiden Behandlungsgruppen (z. B. war der Schweregrad der

Erkrankung in der Conestat-alfa-Gruppe bei Studienbeginn höher) und keine Unterschiede beim primären und einem wichtigen sekundären Endpunkt gezeigt hatte. Folglich wurde das ursprüngliche Ziel, 120 Patientinnen und Patienten in die Studie aufzunehmen, als nicht ausreichend erachtet, um angesichts der bei Studienbeginn beobachteten Ungleichgewichte einen Unterschied beim primären Endpunkt nachzuweisen. Weitere Argumente für den Abbruch der Studie waren die Einführung zusätzlicher wirksamer Behandlungen wie monoklonaler Antikörper in der zweiten Jahreshälfte 2021 und die Tatsache, dass die Analyse der Entzündungssysteme darauf hinwies, dass das gewählte Conestat-alfa-Behandlungsschema die Entzündung im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant reduzieren konnte.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Massnahmen, die ein Lungenversagen verhindern, sind wichtig bei der Behandlung von Covid-19. Derzeit haben sich Dexamethason, Tocilizumab und Baricitinib als wirksam bei der Behandlung von mittelschwerem bis schwerem Covid-19 erwiesen und verhindern die Einweisung auf die Intensivstation und die mechanische Beatmung. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen nicht für den Einsatz von Conestat alfa, obwohl eine grössere Studie wünschenswert wäre.

Forschungsprojekt

Sybodies neutralisieren SARS-CoV-2 Varianten

Philippe Plattet, Universität Bern
Dimitrios Fotiadis, Markus Seeger

Ziel des Projekts war es, neue Antikörper zu entwickeln, die zahlreiche Bindungsstellen enthalten und SARS-CoV-2 blockieren. Die geringe Grösse der Antikörper kann zu einem besseren Eindringen in das Gewebe, einer besseren Funktion der viralen Resistenzmechanismen und zu neuen Medikamenten führen.

Hintergrund

Da zu Beginn des Projekts weder ein Impfstoff noch eine Therapie zur Verfügung standen, war die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden dringlich. Der Eintritt von SARS-CoV-2 in die Zelle wird durch das in der Virushülle verankerte Spike-Protein (S) gesteuert. Das S-Protein bindet an einen Rezeptor der Zielzelle und injiziert genetisches Material des Virus in die Zelle. Dieses S-Protein ist ein wichtiges Ziel für die Antikörperproduktion des Immunsystems.

Ziel

Unser Projekt konzentrierte sich auf die Entwicklung einer neuen Generation von neutralisierenden Antikörpern, die den Eintritt des Virus in die Zelle blockieren. Die in diesem Projekt erzeugten Antikörper sollen mehrere Mini-Domänen enthalten, die aus Antikörpern von Lamas stammen. Diese Antikörper sind miteinander verschmolzen und zielen gleichzeitig auf mehrere, funktionelle Regionen des S-Proteins ab.

Resultate

Wir identifizierten ein synthetisches Nanokörper-Paar (Sb#15 und Sb#68), das gleichzeitig an die SARS-CoV-2-Spike-RBD binden und effizient pseudo-typisierte sowie lebende Viren durch Interferenz mit der ACE2-Interaktion neutralisieren kann. Die Kryo-EM bestätigt, dass Sb#15 und Sb#68 an zwei räumlich getrennte Epitope binden, was das rationale Design von bispezifischen und tri-bispezifischen Fusionskonstrukten beeinflusst, die eine bis zu 100- bzw. 1.000-fache Steigerung der Neutralisierungskraft aufweisen. Das Kryo-EM des Sybody-Spike-Komplexes zeigt ausserdem eine neuartige, nach oben gerichtete RBD-Konformation. Während in Gegenwart einzelner Bindemittel schnell resistente Viren entstehen, werden in Gegenwart des bispezifischen Sykörpers keine Escape-Varianten beobachtet. Die multivalenten bispezifischen Konstrukte erhöhen die Neutralisierungskraft gegen die weltweit zirkulierenden besorgniserregenden SARS-CoV-2-Varianten. Unsere Studie veranschaulicht die Leistungsfähigkeit multi-

valenter und biparatopischer Nanokörper-Fusionen für die potenzielle Entwicklung therapeutischer Strategien, die das Auftreten neuer SARS-CoV-2-Escape-Mutanten eindämmen.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Multidomänen-Antikörper weisen aufgrund mehrerer Faktoren eine unvergleichliche therapeutische Wirksamkeit auf: eine den herkömmlichen Antikörpern überlegene Wirkung aufgrund ihrer mehrfachen Verankerungspunkte am S-Protein, eine Verringerung des Risikos resistenter Viren, die Möglichkeit der Entwicklung eines Medikaments zum Inhalieren, und einen technologischen Ansatz zur Herstellung neutralisierender Antikörper gegen SARS-CoV-2 sowie potenziell auch andere Coronaviren.

Forschungsprojekt

Covid-19-Prognose mit künstlicher Intelligenz (AI)

Alexander Pöllinger, Inselspital Bern
James Duncan, Mauricio Reyes, Nicola Sverzellati

Die KI-gestützte Lungenbildanalyse verbessert die Beurteilung des Schweregrads und verringert die Überlastung der Intensivstation durch Aufnahmekriterien. Eine Ausweitung der KI-Forschung ist unerlässlich zur Integration in die klinische Praxis, und um sich auf künftige Pandemien vorzubereiten.

Hintergrund

Die Segmentierung von Covid-19 und die Quantifizierung des Anteils der Lunge mithilfe Deep Learning sind vielversprechend. Allerdings gibt es Unterschiede zwischen klinischen Studien und Forschung der KI-Gemeinschaften. Zur Integration von KI in die klinische Praxis müssen Herausforderungen bei der Klassifizierung des Schweregrads, Charakterisierung von Lungenläsionen, Integration von Bildgebungsdaten, Quantifizierung des Long-Covid-Schweregrads und dem Verständnis der Phasen bewältigt werden.

Ziel

Ziel dieser Studie war die Entwicklung eines modularen, KI-basierten Ansatzes zur Modellierung des aktuellen Zustands einer Patientin, eines Patienten und zur Vorhersage des Verlaufs von Covid-19. Die spezifischen Ziele waren die Einrichtung eines Systems zur Bewertung des Schweregrads, die Vorhersage, ob Patientinnen und Patienten nach sieben Tagen intubiert werden müssen und die Entwicklung eines KI-Modells zur Vorhersage des Schweregrads der Covid-19-Erkrankung.

Resultate

Unser KI-Modell AssessNet-19 erreichte einen F1-Score von $0,76 \pm 0,02$ für die Schweregradklassifikation in der Auswertungsgruppe, was den drei Thoraxradiologen ($F1=0,63 \pm 0,02$) und dem Single Class-Läsionssegmentierungsmodell ($F1=0,64 \pm 0,02$) überlegen war. Darüber hinaus erzielte die automatisierte Mehrklassen-Läsionssegmentierung mit AssessNet-19 einen mittleren Dice-Score von 0,70 für die Grundglatrübung (GGO), 0,68 für die Konsolidierung, 0,65 für den Pleuraerguss und 0,30 für bandartige Strukturen im Vergleich zur Ground truth. Darüber hinaus erzielte es eine hohe Übereinstimmung mit Fachpersonen aus der Radiologie bei der Quantifizierung des Ausmasses der Krankheit mit Cohen's Kappa von 0,94, 0,92 und 0,95.

Übertragbare Vision-Transformer, die von GGO und CON-Maske geleitet werden, erreichten einen F1-Score von 0,6972 und einen AUC von 0,7452 für die 7-Tage-Intubationsvorhersage im Testset. Es übertrifft den auf DRRs trainierten und auf XRs getesteten Vision Transformer mit einem F1-Wert von 0,5819 und einem AUC-Wert von 0,6785. Darüber hinaus erzeugt der übertragbare Vision-Transformer, der von GGO und CON-Maske geleitet wird, natürliche Karten der Aufmerksamkeit zusammen mit den Vorhersageergebnissen, die die wichtigen Regionen für die Modellvorhersage zeigen.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Wir haben einen multizentrischen Covid-19-Datensatz zur Verfügung gestellt: kuratierte, etikettierte, vielfältige radiologische, klinische und Labordaten, die Verzerrungen reduzieren und die Generalisierungsmöglichkeit mit unterschiedlichen Fällen, Schweregraden, CT-Scan-Quellen und Kontrastmittelverwendung verbessern.

Ein neues KI-Multiklassen-Radiomodell, das sieben Lungenläsionen zur Bewertung des Schweregrads umfasst, bestimmt den Schweregrad von Covid-19 genauer als ein Einklassenmodell und die Einschätzung von Radiologinnen und Radiologen.

Forschungsprojekt

Körpereigenes Immunsystem und Covid-19

Sacha Zeerleder, Inselspital Bern

Zu Beginn der Pandemie war die Pathogenese der mikrovaskulären Komplikationen und Organ-Dysfunktionen bei Covid-19 nicht bekannt. Die Identifizierung der Hauptakteure, die die systemische Entzündung bei Covid-19 vorantreiben, ist der Schlüssel zur Ermittlung von Zielen therapeutischer Interventionen.

Hintergrund

Schweres Covid-19 ist durch mikrovaskuläre Komplikationen gekennzeichnet. Von Krankheiten mit den gleichen Komplikationen haben wir gelernt, dass die Komplementaktivierung und die Aktivierung von Neutrophilen in Form neutrophiler extrazellulärer Fallen (NETs) eine treibende Kraft in diesem Prozess ist. Frühere Arbeiten unserer Gruppe zeigten, dass eine Komplementhemmung die Entzündung durch Blockierung des Komplementsystems reduziert und in der Folge auch die Bildung von NETs hemmt.

Ziel

Wir wollten zeigen, dass die systemische Entzündung mit mikrovaskulären Komplikationen durch Komplementaktivierung mit NET-Bildung angetrieben wird. Mit der Bestimmung der Komplementaktivierung und NETs im Plasma von Patienten wollten wir deren Eignung zur Beurteilung des Schweregrads, und der Wirksamkeit der Therapie untersuchen. Weiter betrachteten wir die Pathogenese mikrovaskulärer Komplikationen auf Ebene der Endothelzellen.

Resultate

Wir konnten bei Covid-19-Patientinnen und -Patienten eine Komplementaktivierung und eine neutrophile Aktivierung in Form von NETs nachweisen. Die Komplementaktivierung und die NET-Marker nahmen mit dem Schweregrad zu und waren bei Personen, die starben, am höchsten. Bei Personen mit leichter Erkrankung waren die Marker für Komplementaktivierung im Vergleich zu gesunden Kontrollen geringfügig erhöht und normalisierten sich im Laufe der Zeit, während die Marker für NETs mit gesunden Kontrollen vergleichbar waren. Bei Personen mit mittelschwerer Erkrankung waren beide Marker bei der Aufnahme im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöht, nahmen dann im Laufe der Zeit ab und die NET-Marker normalisierten sich. Bei Personen mit schwerem Covid-19 waren beide Marker bei der Aufnahme signifikant erhöht und blieben während des Beobachtungszeitraums hoch. Diese

Daten zeigen, dass Komplement und NETs zu den wichtigsten Triebkräften der Entzündung gehören, die zu mikrovaskulären Komplikationen mit Organ-Dysfunktion bei Covid-19 führen.

Um mikrovaskuläre Komplikationen bei Covid-19 zu beurteilen, müssen Gewebebiopsien untersucht werden. Mikrovaskuläre Komplikationen führen zum Absterben von Endothelzellen. Durch einen hochregulierten Prozess wird DNA aktiv aus toten Zellen in den Blutkreislauf freigesetzt und kann als zellfreie DNA im Plasma nachgewiesen werden. Wir stellen die Hypothese auf, dass der Tod von Endothelzellen zur Freisetzung von endothelzellenspezifischer DNA führt. Basierend auf Methylierungsmustern unter Verwendung der digitalen Tröpfchen-PCR haben wir einen Test entwickelt, mit dem sich die von Endothelzellen in den Blutkreislauf abgegebene zellfreie DNA messen lässt. Wir konnten zeigen, dass die Menge an Endothelzell-DNA im Blutkreislauf von Covid-19-Patientinnen und Patienten nachgewiesen werden kann. Die Ergebnisse zeigen, dass mit diesem Test die endotheliale Dysfunktion und/oder das Absterben der Zellen im Plasma gemessen werden kann.

Beitrag zur Bewältigung der aktuellen Pandemie

Wir konnten Komplement und Neutrophile als Haupttreiber der Entzündung und Organ-Dysfunktion identifizieren. Die Messung der Komplementaktivierung und NET-Marker ist geeignet zur Beurteilung des Schweregrads und kann zur Vorhersage des Verlaufs beitragen. Ausserdem verfügen wir über ein Instrument zur Bewertung der vaskulären Dysfunktion auf molekularer Ebene durch Messung der zirkulierenden Endothelzell-DNA. Die Assays dienen auch zur Überwachung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen.



Impressum

Redaktion

Marcel Salathé, Präsident Leitungsgruppe NFP 78
Mark Bächer, Leiter Wissenstransfer
in Zusammenarbeit mit der Leitungsgruppe NFP 78

Empfohlene Zitierweise

Leitungsgruppe NFP 78 (2023): Synthesebericht des Nationalen Forschungsprogramms «Covid-19» (NFP 78), Schweizerischer Nationalfonds, Bern

Disclaimer

Für die erwähnten Forschungsergebnisse sind die jeweiligen Forschungsteams verantwortlich und für die Programmsynthese die Leitungsgruppe, deren Auffassung nicht notwendigerweise mit derjenigen des Schweizerischen Nationalfonds übereinstimmen muss.

Leitungsgruppe

Marcel Salathé, EPFL Lausanne (Präsident)
Innovationsrätin Innosuisse: Bettina Ernst, Preclin Biosystems AG
Klinische Forschung: Giacomo Grasselli, Università degli Studi di Milano (IT)
Innovationsrätin Innosuisse: Emanuela Keller, Universität Zürich
Immunologie/Virologie: Olivier Terrier, Centre International de Recherche en Infectiologie, Lyon (FR)
Medikamenten- und Impfstoffentwicklung / Diagnostik: Barbara Rath, Vaccine Safety Initiative Berlin (D) and Université Bourgogne Franche Comté (FR)
Epidemiologie / Öffentliche Gesundheit: Annelies Wilder-Smith, Universität Heidelberg (D) und Mitglied der Leitungsgruppe NFP 80 «Covid-19 in der Gesellschaft»

Vertreter des Nationalen Forschungsrats

Nicolas Rodondi, Universität Bern

Programm-Management

Martin Christen, SNF Bern
Yvonne Rosteck, SNF Bern (November 2022 bis März 2023)
Pascal Walther, SNF Bern (bis November 2022)

Vertreterin der Bundesverwaltung

Simonne Rufener, Bundesamt für Gesundheit BAG, Bern
Mirjam Mäusezahl, Bundesamt für Gesundheit BAG, Bern (bis Mai 2023)

Leiter Wissenstransfer

Mark Bächer, Life Science Communication AG, Zürich

Die Nationalen Forschungsprogramme (NFP)

Die NFP leisten einen wissenschaftlichen Beitrag zur Lösung wichtiger Gegenwartsprobleme von nationaler Bedeutung. Sie werden durch den Bundesrat lanciert, dauern 6 bis 7 Jahre und haben ein Forschungsvolumen von 10 bis 20 Mio. CHF. Die NFP haben eine inter- und transdisziplinäre Ausrichtung. Die einzelnen Forschungsprojekte werden im Hinblick auf ein definiertes Gesamtziel koordiniert, dabei hat der Wissenstransfer einen hohen Stellenwert.

Der Schweizerische Nationalfonds (SNF)

Der Schweizerische Nationalfonds fördert im Auftrag des Bundes die Forschung in allen wissenschaftlichen Disziplinen. Im Jahr 2022 finanzierte er 5'500 Projekte mit über 20'000 beteiligten Forschenden (Total 910 Mio. CHF). Mit der kompetitiven Vergabe öffentlicher Gelder trägt der SNF zur hohen Qualität der Schweizer Forschung bei.

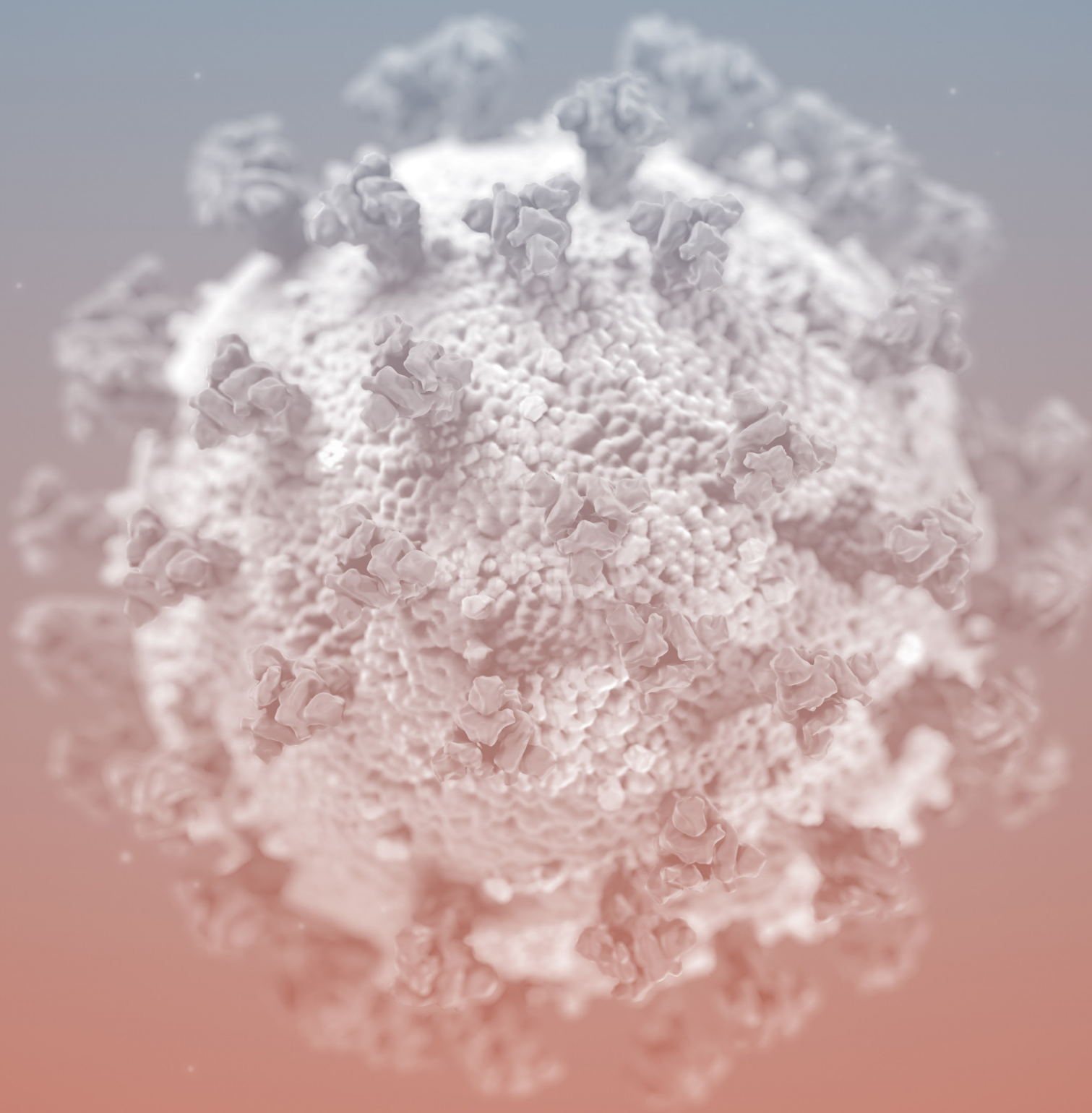
ISBN: 978-3-907087-73-2

DOI: https://doi.org/10.46446/Publication_nfp78.2023.de

www.snf.ch

© 2023. Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons BY-NC-ND Lizenz.

Alle Texte sind CC BY-NC-ND lizenziert. Texte dürfen gekürzt werden, wenn dies klar ersichtlich erwähnt wird. Bei einer Zweitveröffentlichung – online oder Print – freuen wir uns über einen kurzen Hinweis an nfp78@snf.ch. Bei Infografiken und Abbildungen ist das Urheberrecht bei der Fotografin/dem Fotografen oder dem Gestalter. Eine weitere Veröffentlichung muss direkt mit den Urhebern vereinbart werden.



Schweizerischer Nationalfonds
Wildhainweg 3, Postfach
CH-3001 Bern
www.snf.ch
www.nfp78.ch