



Deutsches Zentrum für  
Lungenforschung

**DZG** DEUTSCHE ZENTREN  
DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

# Deutsches Zentrum für Lungenforschung

JAHRESBERICHT



2016



Translationale Forschung im Kampf gegen weit verbreitete Lungenerkrankungen

# Inhalt

<b>Vorwort</b> .....	2
<b>Das DZL: Wissenschaft – Translation im Fokus der Forschung</b> .....	3
<b>Krankheitsbereiche</b> .....	4
Asthma und Allergien.....	4
Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD).....	8
Cystische Fibrose (Mukoviszidose).....	12
Pneumonie und Akutes Lungenversagen.....	16
Interstitielle (Diffuse Parenchymatöse) Lungenerkrankung.....	20
Lungenhochdruck (Pulmonale Hypertonie).....	24
Lungenerkrankungen im Endstadium.....	28
Lungenkrebs.....	32
<b>Forschungsinfrastruktur</b> .....	36
Plattform Biobanking und Datenmanagement.....	36
Plattform Imaging / Bildgebende Verfahren.....	40
Clinical Trial Board und Klinische Studien im DZL.....	44
Technologietransfer-Konsortium des DZL.....	46
<b>Zusammenarbeit, Kooperationen und Netzwerke des DZL</b> .....	47
<b>Nachwuchsförderung und Chancengleichheit</b> .....	54
<b>Das DZL in der Öffentlichkeit</b> .....	56
<b>DZL-Höhepunkte des Jahres 2016</b> .....	60
<b>Ausgewählte Preise und Auszeichnungen</b> .....	62
<b>Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung</b> .....	63
<b>Struktur des DZL</b> .....	64
<b>DZL-Mitgliedsinstitutionen und -standorte</b> .....	66
<b>Finanzen und Personal</b> .....	72

# Vorwort



*Prof. Dr. Werner Seeger*  
Vorsitzender und  
Sprecher



*Prof. Dr. Marcus Mall*  
Vorstand



*Prof. Dr. Klaus F. Rabe*  
Vorstand



*Prof. Dr. Erika v. Mutius*  
Vorstand



*Prof. Dr. Tobias Welte*  
Vorstand

Es freut uns sehr, dass Sie mit diesem Jahresbericht des Deutschen Zentrums für Lungenforschung eine Jubiläumsausgabe in den Händen halten. Äußerst treffend in Bezug auf die vielen Jahre, die die Entwicklungen von Medikamenten und Therapien im Regelfall benötigen, wird ein fünfjähriges Bestehen oft nur als „hölzern“ bezeichnet. Daher sind wir umso stolzer darauf, dass wir bereits jetzt auf wichtige Erfolge blicken können, die die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des DZL seit 2011 zum Wohle der Lungenpatienten erringen konnten: die Entwicklung eines neuartigen Wirkstoffs gegen Allergisches Asthma, die erste verfügbare Therapie bei einer lebensbedrohlichen Form des Lungenhochdrucks, innovative Wege zu einer implantierbaren Lunge sowie große Fortschritte in der Früherkennung und Behandlung von Mukoviszidose – um hier nur wenige Beispiele zu nennen. Das DZL konnte in den zurückliegenden fünf Jahren in jedem der acht untersuchten Krankheitsbereiche dazu beitragen, das Spektrum an Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern und zu erweitern. Wir laden Sie ein, sich auf den folgenden Seiten über die aktuellen Entwicklungen des DZL sowie die Highlights aus unserem Forschungsjahr 2016 zu informieren.

Trotz dieser ersten Erfolge gibt es nach wie vor für viele Atemwegserkrankungen nur Therapien, die symptomatische Erleichterungen bieten – aber keine ursachenbezogene Heilung. Atemwegserkrankungen wie Lungeninfektionen (v. a. Pneumonien und Tuberkulose), Lungenkrebs und die Chronisch-Obstruktive Lungenerkrankung (COPD) waren im Jahr 2015 für 10 Millionen und damit rund ein Sechstel aller weitweiten Todesfälle verantwortlich. Allein für die 28 Länder der Europäischen Union werden die durch Atemwegserkrankungen verursachten Gesamtkosten, bestehend aus direkten sowie indirekten Kosten (beispielsweise durch Produktionsausfälle), auf mindestens 380 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt – eine enorme Herausforderung für unser Gesundheitssystem.

Damit ist und bleibt eine gemeinsame und innovative translationale Lungenforschung zur Bekämpfung weit verbreiteter Lungenerkrankungen von herausragendem gesellschaftlichem Interesse. Unsere gemeinsamen Schritte hin zu verbesserten Behandlungsmöglichkeiten werden nicht zuletzt durch den großartigen Einsatz der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des DZL ermöglicht. Dafür sind wir sehr dankbar! Mit diesem Rückenwind blicken wir den noch zu bewältigenden Herausforderungen zuversichtlich entgegen und hoffen, dass Sie uns auch in den kommenden Jahren bei dieser wichtigen Aufgabe begleiten werden.

Der Vorstand des Deutschen Zentrums für Lungenforschung

# Das DZL: Wissenschaft – Translation im Fokus der Forschung

Das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) wurde im Herbst 2011 als eines von sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) gegründet. Das DZL wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Bundesländer, in denen die jeweiligen Standortverbände angesiedelt sind, unterstützt. Führende Wissenschaftler und Kliniker im Bereich der Lungenforschung arbeiten im DZL daran, gemeinsam neue innovative Therapien für Patienten mit Lungenerkrankungen zu entwickeln.

Im DZL arbeiten derzeit über 230 Projektleiter (Principal Investigators) und ihre Arbeitsgruppen zusammen an der Bekämpfung von Lungenerkrankungen mittels translationaler Forschung. Dabei kooperieren 28 führende deutsche Forschungseinrichtungen an fünf Standorten. Die DZL-Standortverbände sind das „Airway Research Center North“ (ARCN, Standort Borstel, Großhansdorf, Kiel und Lübeck), das „Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover“ (BREATH, Standort Hannover), das „Comprehensive Pneumology Center Munich“ (CPC-M, Standort München), das „Translational Lung Research Center Heidelberg“ (TLRC, Standort Heidelberg) und das „Universities of Giessen and Marburg Lung Center“ (UGMLC, Standort Gießen, Marburg und Bad Nauheim).

Im DZL steht die Erforschung von acht Krankheitsbereichen im Fokus: Asthma und Allergien, Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (engl.: Chronic Obstructive Pulmonary Disease = COPD), Cystische Fibrose (Mukoviszidose), Lungenentzündung (Pneumonie) und Akutes Lungenversagen, Interstitielle (Diffuse Parenchymatöse) Lungenerkrankungen, Lungenhochdruck (Pulmonale Hypertonie), Lungenkrankheiten im Endstadium und Lungenkrebs. In jedem dieser Krankheitsbereiche wird die gesamte Translationskette „vom Labor zum Patienten“ (engl. „bench-to-bed-side“) angewandt. Grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse werden auf das Design und die Durchführung klinischer Studien und in der Patientenbetreuung angewendet, gleichzeitig werden klinische Bedürfnisse zu Fragestellungen, mit denen sich Grundlagenwissenschaftler im DZL beschäftigen. Die enge Kooperation von Wissenschaftlern und Ärzten ist für den Erfolg des DZL unabdingbar und wird durch regelmäßig stattfindende Treffen, Symposien und gemeinsame Infrastrukturen ermöglicht. Zudem gehören viele Forscher mehreren Krankheitsgebieten an, so dass Ideen und Erkenntnisse über die Bereiche hinweg optimal miteinander verknüpft werden können.



# Asthma und Allergien

Wissenschaftliche Koordinatoren des Krankheitsbereichs

Prof. Dr. Heinz Fehrenbach (ARCN)

Prof. Dr. Dr. h.c. Erika von Mutius (CPC-M)

Administrativer Koordinator des Krankheitsbereichs

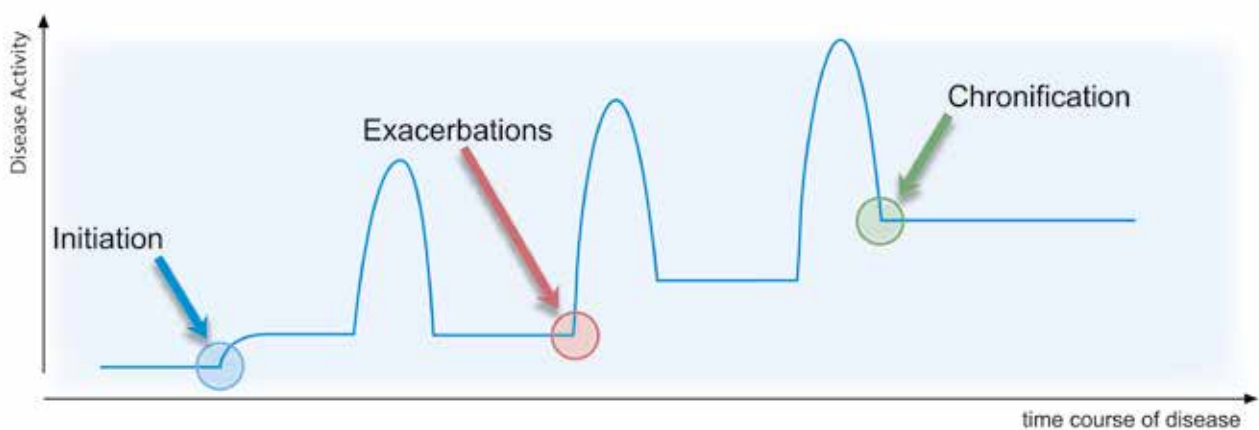
Dr. Jörn Bullwinkel (ARCN)

Beteiligte DZL-Standorte

Alle

Asthma ist die häufigste chronische Atemwegserkrankung bei Kindern und tritt ebenfalls häufig bei Erwachsenen auf. Obwohl die klinische Manifestation von Asthma bei Kindern und Erwachsenen sehr ähnlich verläuft – mit pfeifendem Atmen, Kurzatmigkeit und Husten – zeigen populationsbasierte klinische und genetische Studien, dass Asthma keine einheitliche Krankheit darstellt, sondern im Grunde viele Krankheitsbilder umfasst. Daher ist es unwahrscheinlich, dass eine einheitliche

„One-size-fits-all“-Behandlung der Patienten zu einem Erfolg bei der Lösung dieses schwerwiegenden Gesundheitsproblems führt. Um personalisierte Behandlungsansätze für Asthma-patienten zu entwickeln, ist es dringend notwendig, einzelne molekulare Mechanismen aufzudecken, die zu den verschiedenen Asthmatypen führen. Die Entschlüsselung solcher Mechanismen und ihre Umsetzung für den einzelnen Patienten ist das Ziel der Disease Area „Asthma und Allergien“.



## Focus Areas of Cooperative Projects Integrating Clinical and Basic Research

**Work package 1:**  
Development  
of asthma phenotypes:  
predictors and mechanisms

**Work package 2:**  
Induction of exacerbations:  
risk factors and  
mechanisms

**Work package 3:**  
Chronification:  
mechanisms and  
targets of intervention

Der Krankheitsbereich „Asthma und Allergien“ verknüpft mit seinen Kernfeldern der kooperativen Forschungsprojekte die Grundlagenforschung mit der klinischen Forschung.

## Ziele 2016

### Grundlagenwissenschaftliches Flaggschiff-Projekt

- ▶ Einfluss der Allergen-Lipid-Assoziation auf Sensibilisierung und Entwicklung von Asthma-Phänotypen

### Translationales Flaggschiff-Projekt

- ▶ Charakterisierung der Rolle des Interleukin-37 und der Inflammation-Regulation bei der Asthma-Pathogenese

### Klinisches Flaggschiff-Projekt

- ▶ Von ersten Symptomen bis zur chronischen Erkrankung: Die DZL-Asthma-Kohorte

### Arbeitspaket 1: Entwicklung von Asthma-Phänotypen: Prädiktoren und Mechanismen

- ▶ Analyse von Biomaterialien und Daten der DZL-Asthma-Kohorte zur Validierung klinischer Phänotypen sowie Korrelation mit spezifischen molekularen Phänotypen
- ▶ Untersuchung endogener und exogener Faktoren, die Initiation und Progression von Asthmaphänotypen bestimmen
- ▶ Identifikation von Biomarkern und Zielstrukturen, die eine frühe Vorhersage des Krankheitsverlaufs bzw. die Entwicklung neuartiger Strategien zur Vorbeugung und zu personalisierten Therapien ermöglichen

### Arbeitspaket 2: Risikofaktoren und Mechanismen der Exazerbation

- ▶ Identifikation klinischer und molekularer Biomarker, die eine Vorhersage von Exazerbationen ermöglichen
- ▶ Modellierung von Mechanismen der Exazerbation *in vitro* und *in vivo*

### Arbeitspaket 3: Mechanismen der Chronifizierung und Interventionsmodelle

- ▶ Mechanismen der Chronifizierung bei verschiedenen Atemwegserkrankungen: Gemeinsamkeiten zwischen Asthma und COPD
- ▶ Zielstrukturen für die Intervention: Identifikation und Validierung von Mechanismen und Zielstrukturen in Biomaterialien und Kohorten
- ▶ Entwicklung von Interventionsstrategien, mit denen sich die Chronifizierung beeinflussen lässt: Proof-of-Concept-Studien in präklinischen Modellen

## Forschungshighlight 2016

### Wie D-Tryptophan aus Bakterien Asthmasymptome mildern kann

Nach Schätzung der Weltgesundheitsorganisation leiden etwa 300 Millionen Menschen unter Asthma. Viele dieser Patienten sind gut durch Medikamente eingestellt, so sie Zugang zu einer funktionierenden Gesundheitsversorgung haben. Dadurch können sie die Symptome der Erkrankung weitestgehend kontrollieren. Allerdings kann zurzeit weder verhindert werden, dass ein Asthma entsteht, noch kann es geheilt werden. Wissenschaftler des DZL haben nun einen alternativen Ansatz zur Behandlung untersucht: Sie fragten sich, ob man Substanzen aus probiotischen Bakterien isolieren kann, die das Immunsystem positiv beeinflussen und damit präventiv gegen Asthma wirken.

Die Ausgangslage auf diesem Gebiet ist unübersichtlich: Obwohl es einige ermutigende Ergebnisse aus ersten klinischen Studien gibt, konnte bislang nicht eindeutig belegt werden, inwieweit sich über die Nahrung aufgenommene Substanzen wie beispielsweise probiotische Bakterienkulturen aus Joghurt positiv auf Asthma oder andere chronisch entzündliche Erkrankungen auswirken. Ein Grund für die unklare Studienlage könnte sein, dass diese Probiotika im menschlichen Körper auf ein sehr komplexes Netzwerk von mikrobieller Darmflora und Immunzellen treffen, das schon von Mensch zu Mensch – selbst bei gesunden Personen – sehr verschieden ist.

Wissenschaftler der DZL-Standorte CPC-M und ARCN haben in einem aktuellen Projekt versucht, diese Komplexität zu reduzieren und eine Einzelsubstanz aus Bakterienkulturen zu isolieren, die definierte Effekte auf das Immunsystem besitzt. Hierzu wurden zunächst Versuchsreihen mit Zellkulturen von menschlichen Immunzellen durchgeführt. Diese wurden mit Überständen der probiotischen Bakterienkulturen behandelt, die von den Bakterien ausgeschiedene Substanzen enthalten. Dabei konnten zwei Stämme gefunden werden, die die sogenannte  $T_H2$ -Immunantwort abschwächen, welche für die allergische Reaktion der Atemwege beim Asthma verantwortlich ist. In der Folge wurden diese Überstände von den Wissenschaftlern in ihre Bestandteile aufgetrennt, um herauszufinden, ob eine einzelne Substanz für diese Effekte verantwortlich ist. Dies ist tatsächlich der Fall: Die gefundene bakterielle Aminosäure D-Tryptophan ist ebenso wie der


komplette Überstand in der Lage, die  $T_H2$ -Immunantwort zu beeinflussen.

Interessanterweise ließen sich diese Effekte ebenfalls bei Versuchen mit Mäusen beobachten, die mit D-Tryptophan gefüttert wurden. Ihr Zytokinprofil, das die Reaktion des Immunsystems anzeigt, veränderte sich in ähnlicher Weise. Zudem traten in der Lunge weniger sogenannte eosinophile Granulozyten auf. Das sind Zellen, die beim Asthma von besonderer Bedeutung sind. Außerdem reagierten die Atemwege der mit D-Tryptophan gefütterten Mäuse weniger intensiv auf einen asthmaauslösenden Stimulus als unbehandelte Mäuse. Überraschenderweise hat die Gabe von D-Tryptophan ebenfalls eine Auswirkung auf die Darmflora: Während die Vielfalt der Darmbakterien bei Tieren mit Atemwegserkrankung gegenüber gesunden Tieren reduziert ist, verbessert sie sich wieder, wenn die erkrankten Tiere mit D-Tryptophan gefüttert werden.

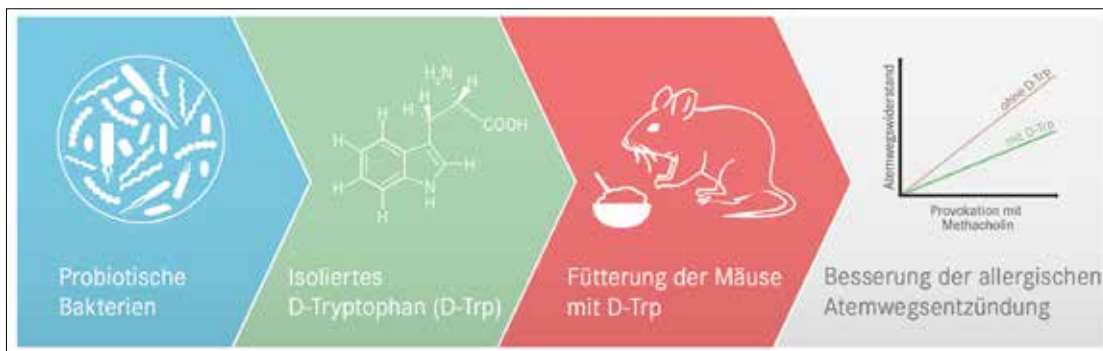
Die im *Journal of Allergy and Clinical Immunology* veröffentlichten Ergebnisse unterstützen das Konzept, nach dem bakterielle Bestandteile genutzt werden können, um Präventionsstrategien für chronisch entzündliche Krankheiten wie das Asthma zu entwickeln. Weiterführende Studien sollen nun die detaillierten zellulären Wirkmechanismen von D-Tryptophan auf die verschiedenen Immunzellen aufklären. Auch der positive Effekt auf die Darmflora wird weiter untersucht: Hier ist insbesondere von Interesse, ob eine beispielsweise durch Antibiotikagabe zerstörte Darmflora durch Gabe dieser Substanz schneller regeneriert.

---

#### Weitere Informationen:

 Kepert I, Fonseca J, Müller C, Milger K, Hochwind K, Kostric M, Fedoseeva M, Ohnmacht C, Dehmel S, Nathan P, Bartel S, Eickelberg O, Schlöter M, Hartmann A, Schmitt-Kopplin P, Krauss-Etschmann S (2017) D-tryptophan from probiotic bacteria influences the gut microbiome and allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 139: 1525-1535 (ARCN, CPC-M)





Wissenschaftler der DZL-Standorte CPC-M und ARCN isolierten die Aminosäure D-Tryptophan als wirksamen Bestandteil aus probiotischen Bakterien und fütterten Mäuse damit. Anschließend durchgeführte Provokationstests mit der Testsubstanz Methacholin hatten zum Ergebnis, dass sich die Symptome der allergischen Atemwegsentzündung infolge der D-Tryptophan-Fütterung bessern. Darüber hinaus verbesserte sich die Vielfalt des Darmmikrobioms ebenfalls.

# Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Wissenschaftliche Koordinatoren des Krankheitsbereichs

Prof. Dr. Klaus F. Rabe (ARCN)

Prof. Dr. Claus F. Vogelmeier (UGMLC)

Administrativer Koordinator des Krankheitsbereichs

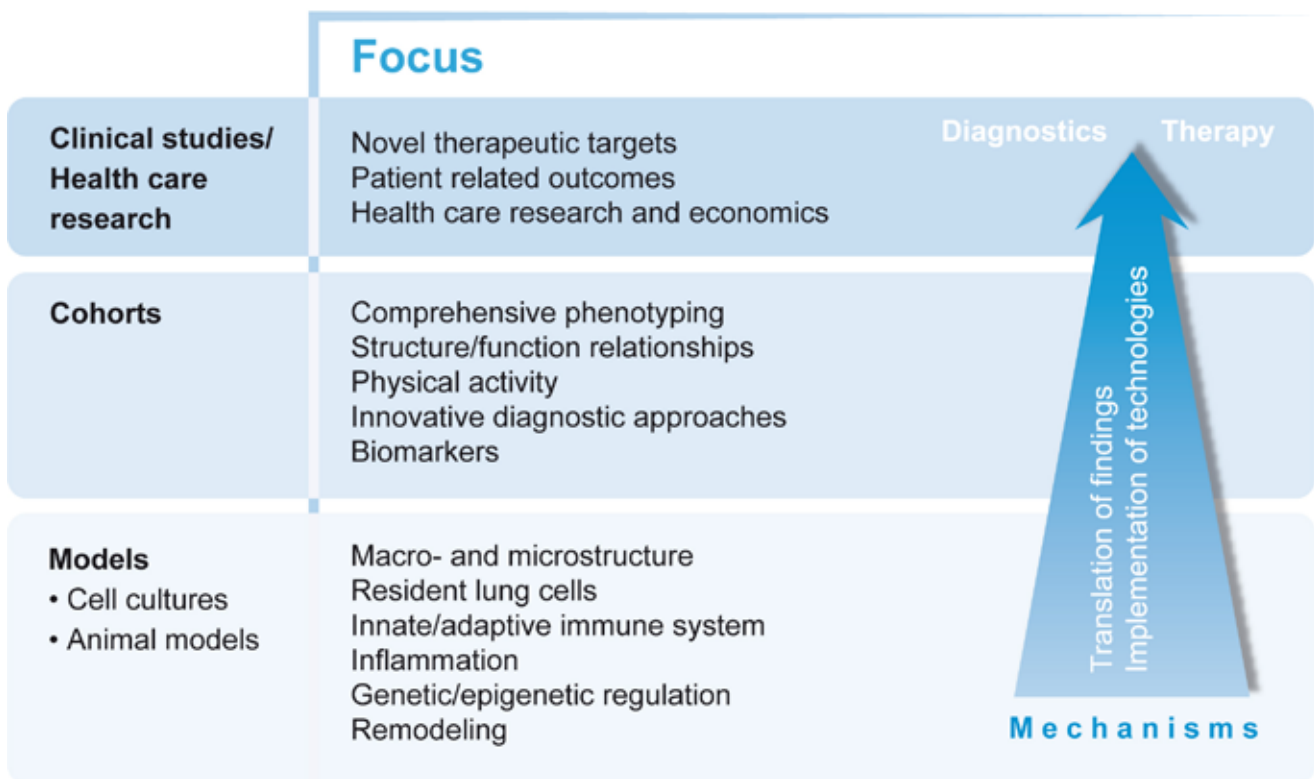
Dr. Jörn Bullwinkel (ARCN)

Beteiligte DZL-Standorte

Alle

Die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) zeichnet sich durch eine fortschreitende und größtenteils irreversible Einschränkung der Lungenfunktion aus. Kurzatmigkeit, das am häufigsten beobachtete Symptom einer COPD, trägt entscheidend zur verminderten Lebensqualität vieler Patienten bei. Obwohl COPD zum Teil vermeidbar ist, stellt die Krankheit die vierthäufigste Todesursache weltweit dar. Die Hauptursachen dieser Erkrankung sind Rauchen und Luftverschmutzung.

COPD in Verbindung mit einem Emphysem ist die am häufigsten auftretende destruktive Lungenerkrankung. Der Verlust von struktureller Integrität und Regenerationsfähigkeit der Lunge sind entscheidend für Krankheitsverlauf und Therapieerfolg; die zugrundeliegenden Mechanismen sind jedoch bisher kaum bekannt. Langfristiges Ziel der DZL-Forschung in diesem Bereich ist es, neue auf Mechanismen basierende Therapiekonzepte in wirksame Behandlungen für COPD-Patienten umzusetzen.



Die Translation von Forschungsergebnissen und die Entwicklung von neuen Technologien stehen im Krankheitsbereich „Chronisch Obstruktive Lungenerkrankungen“ im Fokus der Forschung.

## Ziele 2016

### Grundlagenwissenschaftliches Flaggschiff-Projekt

- ▶ Untersuchung der Beiträge verschiedener Fibroblasten-Subtypen zur Gefäß(neu)bildung – Nutzung für neuartige Behandlungskonzepte von Bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) und COPD

### Translationales Flaggschiff-Projekt

- ▶ Die Rolle des Signalwegs der löslichen Guanylat-Zyklase bei rauchbedingter Atemwegsschädigung bzw. Emphysem und Ansprechen auf Therapien, die die Wirkung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) verstärken

### Klinisches Flaggschiff-Projekt

- ▶ ‚Deep phenotyping‘ der COPD unter Verwendung von Bildgebungs- und Biomarker-Korrelation

### Arbeitspaket 1

- ▶ Aufklärung der molekularen Mechanismen von Gewebe-Remodellierung, -Regeneration und -Reparatur in COPD-Tiermodellen und Patientenmaterialien sowie Validierung von Kandidatengenomen als Zielstrukturen für neuartige Therapiestrategien

### Arbeitspaket 2

- ▶ Identifikation und Validierung von Biomarker-Kandidaten und Imaging-Phänotypen, z. B. volatilen organischen Verbindungen aus Atemluft und RNA- und Methylom-Mustern sowie mittels Förster-Resonanz-Energie-Transfer(FRET)-Sensoren und Magnetresonanztomographie (MRT)

### Arbeitspaket 3

- ▶ Entwicklung und klinische Implementierung von endoskopischen Technologien und Medizingeräten für die COPD, z. B. Optische Kohärenztomographie (OCT) und Mikrosampling-Sonden sowie Evaluierung von Techniken zur endoskopischen Lungenvolumen-Reduktion

### Arbeitspaket 4

- ▶ Exazerbation als übergreifendes Thema zwischen vier Disease Areas – Entwicklung harmonisierter Studienprotokolle und Identifikation von Prädiktoren des Krankheitsfortschritts

### Arbeitspaket 5

- ▶ Untersuchung des Einflusses der körperlichen Aktivität auf Krankheitsentwicklung und -fortschritt der COPD und ihrer Komorbiditäten sowie auf Biomarker für Alterungsprozesse, Entzündung und Remodellierung

### Arbeitspaket 6

- ▶ Nutzung von COSYCONET und longitudinalen Referenzkohorten (SHIP, KORA, Nationale Kohorte, BeoNet) zum besseren Verständnis von Lungengesundheit und COPD-Prävalenz in Deutschland (natürlicher Verlauf in frühen Stadien, Krankheitsfolgen und Zeitpunkt personalisierter Interventionen) – Quer- und Längsschnittstudien

### Arbeitspaket 7

- ▶ Untersuchung von Gesundheitsversorgung, Behandlungsergebnissen und -kosten zur Unterstützung eines effektiven und kosteneffizienten Managements von COPD-Patienten

## Forschungshighlight 2016

### Lungenfunktion und COPD: Welche Rolle spielen die Gene?

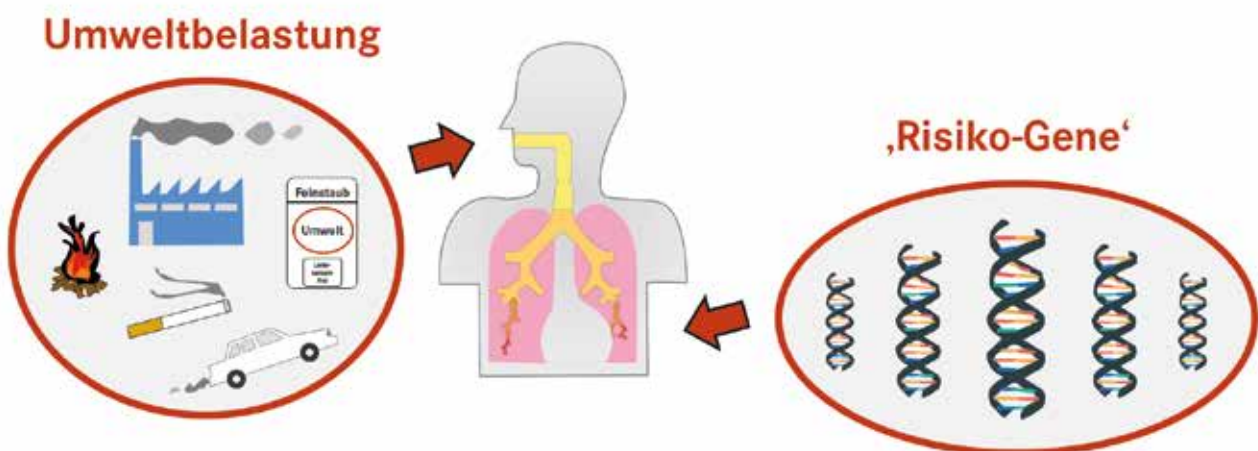
Bei Patienten, die unter Chronisch Obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) leiden, verschlechtert sich die Lungenfunktion kontinuierlich. Ihre Atemwege sind andauernd entzündet, was zu Symptomen wie Husten, Auswurf und Atemnot bei Belastung führt. Daher sind COPD-Patienten bei körperlicher Betätigung oftmals schnell erschöpft. Die Weltgesundheitsorganisation schätzt, dass COPD im Jahr 2020 die dritthäufigste Todesursache weltweit sein wird.

Viele dieser Krankheits- und Todesfälle wären vermeidbar, da vor allem Raucher erkranken. Auch Luftverschmutzung ist ein Risikofaktor. Allerdings entwickeln einige Raucher keine COPD, während auch wenige Nichtraucher erkranken. Dies lässt den Schluss zu, dass weitere Faktoren eine Rolle für die Krankheitsentstehung und -entwicklung spielen. Um herauszufinden, welche genetischen Einflüsse hierzu beitragen, hat ein internationales Konsortium unter Mitwirkung von Epidemiologen des DZL-Standorts CPC-M untersucht, inwiefern eine eingeschränkte Lungenfunktion mit bestimmten genetischen Varianten einhergeht. Hierzu führte man sogenannte genomweite Assoziationsstudien in großen bevölkerungsbe-

zogenen Kohorten aus verschiedenen Ländern durch.

Tatsächlich konnten neben den 54 Genen, die bereits aus früheren, allerdings kleineren Studien bekannt waren, 43 weitere Gene identifiziert werden, bei denen es einen statistisch eindeutigen Unterschied zwischen guter und schlechter Lungenfunktion gibt. Weitere Berechnungen zeigten, dass die Träger der Risikogene für eine geringere Lungenfunktion ein bis zu 3,7-fach erhöhtes Risiko haben, an COPD zu erkranken. Daneben wurden auch Exazerbationen untersucht, also akute Verschlechterungen, die oftmals Krankenhausaufenthalte nach sich ziehen. Allerdings konnte hier keine genetische Grundlage ermittelt werden. Dies deutet darauf hin, dass für Exazerbationen hauptsächlich andere Mechanismen verantwortlich sind.

Ein besonderes Augenmerk solcher Assoziationsstudien liegt auf den gefundenen Genen bzw. deren Funktion im menschlichen Körper. Eine Reihe von ihnen konnte bereits in früheren Studien mit anderen – meist ebenfalls chronisch entzündlichen – Erkrankungen in Verbindung gebracht werden: Bei-



Neben Umweltbelastungen wie verschmutzter Luft und Zigarettenkonsum haben auch die Gene eines Menschen Einfluss auf Entstehung und Verlauf einer COPD. In einer neuen Studie wurden 43 weitere Gene identifiziert, die mitverantwortlich für eine schlechte Lungenfunktion sind.


spiele hierfür sind die Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Bei anderen Genen gibt es einen Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen. Interessanterweise beeinflussen einige der 97 Gene die Lungenentwicklung bereits in der Kindheit und haben so offenbar früh Einfluss auf die Lungenfunktion des Erwachsenen und damit auf die mögliche Entstehung einer chronischen Lungenerkrankung.

Erkenntnisse aus Studien wie dieser helfen, die Funktion bestimmter Gene bei der Entstehung einer Erkrankung und deren Verlauf zu verstehen. Dies kann im Einzelfall Bedeutung für die Krankheitsvorhersage haben. Darüber hinaus kann auch die klinische Wirkstoff-Entwicklung von genomweiten Assoziationsstudien profitieren: Zwar müssen die mit der COPD assoziierten Gene zunächst noch näher untersucht werden, doch können die gewonnenen Erkenntnisse möglicherweise zukünftig dabei helfen, neue Zielstrukturen zu finden, die durch Medikamente beeinflussbar sind. So könnte zumindest ein Teil der Symptome einer COPD gelindert werden.

Zeggini E, Cho MH, Silverman EK, Sayers I, Trynka G, Morris AP, Strachan DP, Hall IP, Tobin MD (2017) Genome-wide association analyses for lung function and chronic obstructive pulmonary disease identify new loci and potential druggable targets. *Nat Genet* 49: 416-425 (CPC-M)

---

#### Weitere Informationen:

 Wain LV, Shrine N, Artigas MS, Erzurumluoglu AM, Noyvert B, Bossini-Castillo L, Obeidat M, Henry AP, Portelli MA, Hall RJ, Billington CK, Rimington TL, Fenech AG, John C, Blake T, Jackson VE, Allen RJ, Prins BP, Understanding Society Scientific G, Campbell A, Porteous DJ, Jarvelin MR, Wielscher M, James AL, Hui J, Wareham NJ, Zhao JH, Wilson JF, Joshi PK, Stubbe B, Rawal R, Schulz H, Imboden M, Probst-Hensch NM, Karrasch S, Gieger C, Deary IJ, Harris SE, Marten J, Rudan I, Enroth S, Gyllensten U, Kerr SM, Polasek O, Kähönen M, Surakka I, Vitart V, Hayward C, Lehtimäki T, Raitakari OT, Evans DM, Henderson AJ, Pennell CE, Wang CA, Sly PD, Wan ES, Busch R, Hobbs BD, Litonjua AA, Sparrow DW, Gulsvik A, Bakke PS, Crapo JD, Beaty TH, Hansel NN, Mathias RA, Ruczinski I, Barnes KC, Bosse Y, Joubert P, van den Berge M, Brandsma CA, Pare PD, Sin DD, Nickle DC, Hao K, Gottesman O, Dewey FE, Bruse SE, Carey DJ, Kirchner HL, Geisinger-Regeneron Discov EHRC, Jonsson S, Thorleifsson G, Jonsdottir I, Gislason T, Stefansson K, Schurmann C, Nadkarni G, Bottinger EP, Loos RJ, Walters RG, Chen Z, Millwood IY, Vaucher J, Kurmi OP, Li L, Hansell AL, Brightling C,

# Cystische Fibrose (Mukoviszidose)

Wissenschaftliche Koordinatoren des Krankheitsbereichs

Prof. Dr. Marcus Mall (TLRC)

Prof. Dr. Dr. Burkhard Tümmler (BREATH)

Administrative Koordinatorin des Krankheitsbereichs

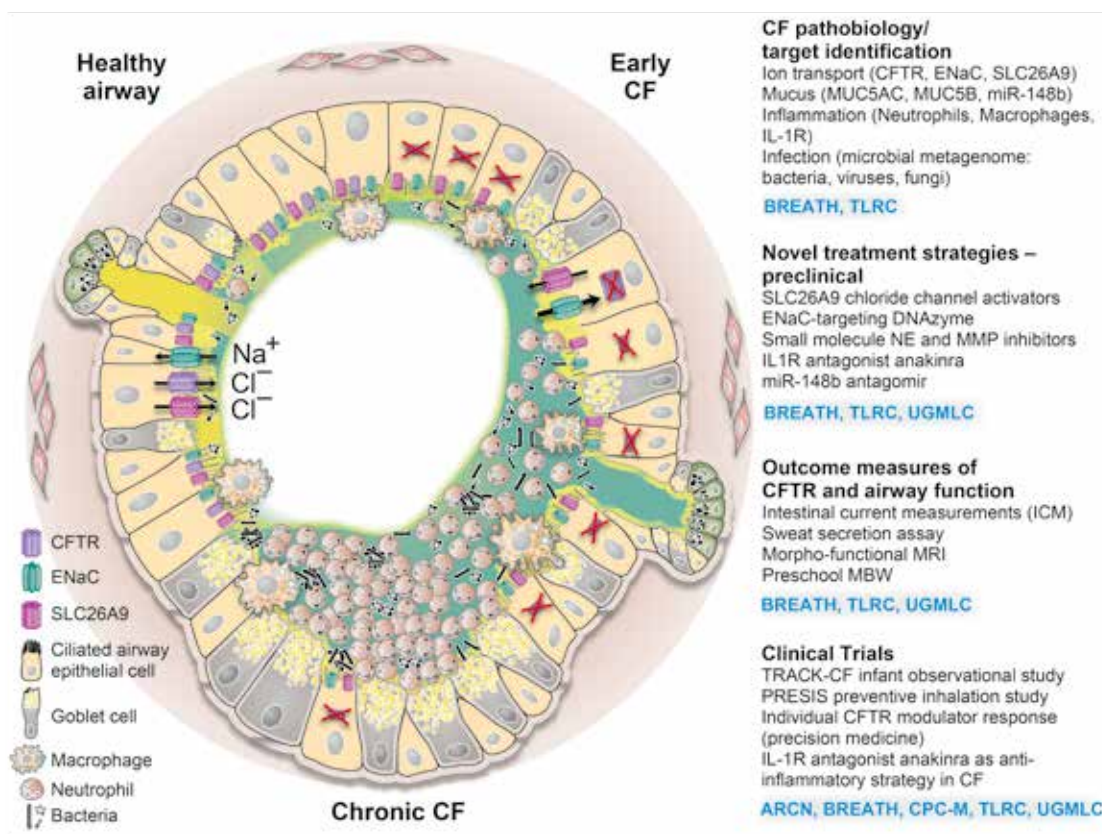
Dr. Birgit Teucher (TLRC)

Beteiligte DZL-Standorte

ARCN, BREATH, TLRC, UGMLC

Cystische Fibrose (Mukoviszidose) ist die häufigste erbliche, in frühem Lebensalter eintretende und immer noch tödlich verlaufende Lungenerkrankung. Sie betrifft ungefähr 1:2.500 Neugeborene in Deutschland. Durch Fortschritte in den symptomatischen Behandlungsmöglichkeiten und durch standardisierte medizinische Versorgung ist das mittlere Überlebensalter der Patienten in Deutschland bereits auf ungefähr 40 Jahre angestiegen. Zurzeit gibt es trotz erheblicher Fortschritte in der Entwicklung neuer Medikamente zur pharma-

kologischen Korrektur genetisch veränderter CFTR-Chloridkanäle für die meisten Patienten noch keine Therapie, die Mukoviszidose ursächlich bekämpft. Das Ziel des Forschungsprogramms Cystische Fibrose ist daher, das Verständnis der Pathogenese sowie die Diagnostik zu verbessern und neue Strategien zur effektiven Prävention und Behandlung der chronischen Lungenerkrankung bei Patienten mit Cystischer Fibrose zu entwickeln.



Die tödlich verlaufende Erbkrankheit Cystische Fibrose ist bisher nur für einen kleinen Teil der Patienten mit einer bestimmten Veränderung im CFTR-Gen ursächlich behandelbar. Der translationale Ansatz des Krankheitsbereichs zur Bekämpfung der Cystischen Fibrose umfasst daher die Identifikation von neuen Angriffspunkten für Therapien, die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien und deren Testung in klinischen Studien.

## Ziele 2016

### Grundlagenwissenschaftliches Flaggschiff-Projekt

- ▶ Charakterisierung des alternativen Chlorid-Kanals SLC26A9 als Modulator der Cystischen Fibrose und Angriffspunkt für neue Therapien

### Translationales Flaggschiff-Projekt

- ▶ Untersuchung der krankheitsfördernden Rolle des mikrobiellen Metagenoms (Gesamtheit der genetischen Information innerhalb eines Mikrobioms) in der CF-Lungenerkrankung

### Klinisches Flaggschiff-Projekt

- ▶ Randomisierte, doppel-blinde, kontrollierte Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit einer präventiven Inhalation von hypertonem Kochsalz in Kleinkindern mit Cystischer Fibrose – Fortführung als Open-Label-Studie

### Arbeitspaket 1

- ▶ Identifizierung und Validierung von CF Modulatoren und neuen therapeutischen Angriffspunkten in Tiermodellen und Patienten-Kohorten. Hierzu werden bereits identifizierte Angriffspunkte im Rahmen von retrospektiven und prospektiven Studien in Bezug auf Schweregrad der Lungenerkrankung und Verlängerung des Überlebens untersucht

### Arbeitspaket 2

- ▶ Untersuchungen zur Rolle von CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) bei Abwehrmechanismen, die vor Infektionen schützen und nicht über die Atemwegsschleimhaut vermittelt werden

### Arbeitspaket 3

- ▶ Nutzung der bereits etablierten präklinischen Pipeline zur Charakterisierung von neuen therapeutischen Strategien (z.B. DNAzyme, Protease Inhibitoren, miR-148b), die den defekten Ionentransport, Schleimobstruktion und Entzündung adressieren

### Arbeitspaket 4

- ▶ Anwendung und Verbesserung der Magnetresonanztomographie (MRT) zur Darstellung der Lungenstruktur und Lungenfunktion sowie der Methoden zur Bestimmung der CFTR-Funktion (intestinale Kurzschlussstrommessung (ICM), Schweißtest) für die Umsetzung von personalisierter Medizin mit neuen CFTR Modulatoren
- ▶ Klinische Studie, um das individuelle Ansprechen der CFTR Funktion in Patienten mit der F508del Mutation unter CFTR Modulator Therapie (Lumacaftor/Ivacaftor) zu ermitteln

### Arbeitspaket 5

- ▶ Ausbau und Verwendung der gesammelten Biomaterialien (DNA, RNA, Serum, Sputum, Gewebe der Atemwege und Rektum) der pädiatrischen und Erwachsenen-CF-Kohorten zur umfassenden Phänotypisierung und Nutzung für weiterführende Studien der Arbeitspakete 1, 2 und 4

## Forschungshighlight 2016

### Das mikrobielle Metagenom der unteren Atemwege von Patienten mit Mukoviszidose

Der Mensch ist auf der Haut und allen Schleimhäuten mit Mikroben („Mikrobiom“) besiedelt, die in ihrer Zahl die Zellzahl des menschlichen Körpers übersteigen. Im letzten Jahrzehnt hat man die Zusammensetzung des menschlichen Mikrobioms in der Regel über Teilsequenzierung des ribosomalen 16S-rDNA-Gens erfasst. Die 16S-rDNA-Fragmentsequenzierung kann häufig allerdings auch medizinisch relevante Erreger nur bis zur Stufe der Gattung differenzieren und lässt keine Aussagen über die quantitative Zusammensetzung des bakteriellen Mikrobioms zu.

Dank der rasanten Entwicklung der Sequenzieretechnologie und der exponentiell gefallen Sequenzierkosten gibt es mittlerweile eine finanzierbare Alternative zur 16S-rDNA-Sequenzierung: die Hochdurchsatzsequenzierung des mikrobiellen Metagenoms (Gesamtheit der genetischen Information innerhalb eines Mikrobioms). Zehn Nanogramm an DNA, die mit jedem gängigen Abstrich erhalten werden, reichen aus, um über Tiefensequenzierung die Zusammensetzung der mikrobiellen Lebensgemeinschaften quantitativ zu erfassen. Die Sequenzierung identifiziert DNA-Viren, Bakterien, Hefen und Pilze, vermag die dominanten bakteriellen Erreger bis auf der Ebene von einzelnen Stämmen zu differenzieren, erkennt Mutationen in Pathogenitätsfaktoren und in Angriffspunkten der antimikrobiellen Therapie und informiert über den mikrobiellen Genpool. DZL-Forscher haben eine Pipeline aufgebaut, um das mikrobielle Metagenom der Atemwege zu untersuchen.

Bei der Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) bestimmen die chronischen Atemwegsinfektionen Verlauf und Prognose der Erkrankung. Im Kindesalter werden häufig *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus* im respiratorischen Sekret nachgewiesen, während ab der Adoleszenz *Pseudomonas aeruginosa* und im Einzelfall Problemkeime wie *Burkholderia cepacia* complex und atypische Mykobakterien dominieren.

Forscher des DZL haben das mikrobielle Metagenom in der CF-Lunge untersucht. Im Mittel wurden im respiratorischen Sekret eines Patienten einige Dutzend DNA-Viren, Hefen und Pilze und Hunderte von Bakterienspezies identifiziert. Neben Staphylokokken und Pseudomonaden waren die Gattungen *Rothia*, *Streptococcus*, *Veillonella* und *Prevotella* am häufigsten in der CF-Lunge vertreten. Das individuelle Metagenom ist stabil. Über einen Zeitraum von zwei Jahren waren keine großen Unterschiede im mikrobiellen Metagenom eines CF-Patienten zu beobachten, es sei denn, ein Pathogen wie *Burkholderia multivorans* war mit gezielter antimikrobieller Chemotherapie entfernt worden. Während akuter pulmonaler Verschlechterungen, den sogenann-


ten Exazerbationen, nahm die Bakterienlast insbesondere an Staphylokokken und Pseudomonaden zu, das Spektrum der Erreger aber änderte sich nur wenig oder gar nicht. Allerdings traten Neumutationen in Loci auf, die die Empfindlichkeit oder Resistenz zu Medikamenten gegen Infektionskrankheiten bestimmen. Diese Mutationen wurden allerdings nicht etwa in erster Linie in den Bakterienarten gesehen, gegen die sich die antimikrobielle Chemotherapie richtete, sondern in der kommensalen (normalen) Begleitflora.

Das bakterielle Metagenom spiegelt den pulmonalen Status des Patienten wider. Patienten mit altersnormaler Lungenfunktion hatten ein Metagenom wie bei gesunden Kontrollen (s. Abbildung). Solche Normalbefunde wurden auch bei erwachsenen CF-Patienten beobachtet, woraus sich der Schluss ziehen lässt, dass die CF-Atemwege bei optimaler Therapie und Einhaltung der Therapie über viele Jahre lungengesund bleiben können. Im Gegensatz dazu findet sich bei Mukoviszidosepatienten mit deutlich eingeschränkter Lungenfunktion (1-Sekundenkapazität FEV1 < 50 % des Solls) ein krankheitstypisches Metagenom, das von wenigen krankheitsassoziierten Erregern wie *S. aureus* oder *P. aeruginosa* dominiert wird. Im Intermediärbereich mit subnormaler Lungenfunktion (50 % < FEV1 < 90 % des Solls) ergab sich ein anderes Bild. Das mikrobielle Metagenom eines jeden Patienten zeigte eine individualspezifische Signatur aus typischen CF-Pathogenen, kommensalen Erregern und nicht krankheitserregenden Keimen. Im Anfangsstadium der chronischen CF-Lungenerkrankung, wenn sich lokale Entzündungsherde bilden, wird die CF-Lunge von einem individuellen Spektrum an Keimen kolonisiert. Im weiteren Verlauf setzen sich dann die CF-typischen Pathogene wie *S. aureus* und *P. aeruginosa* durch.

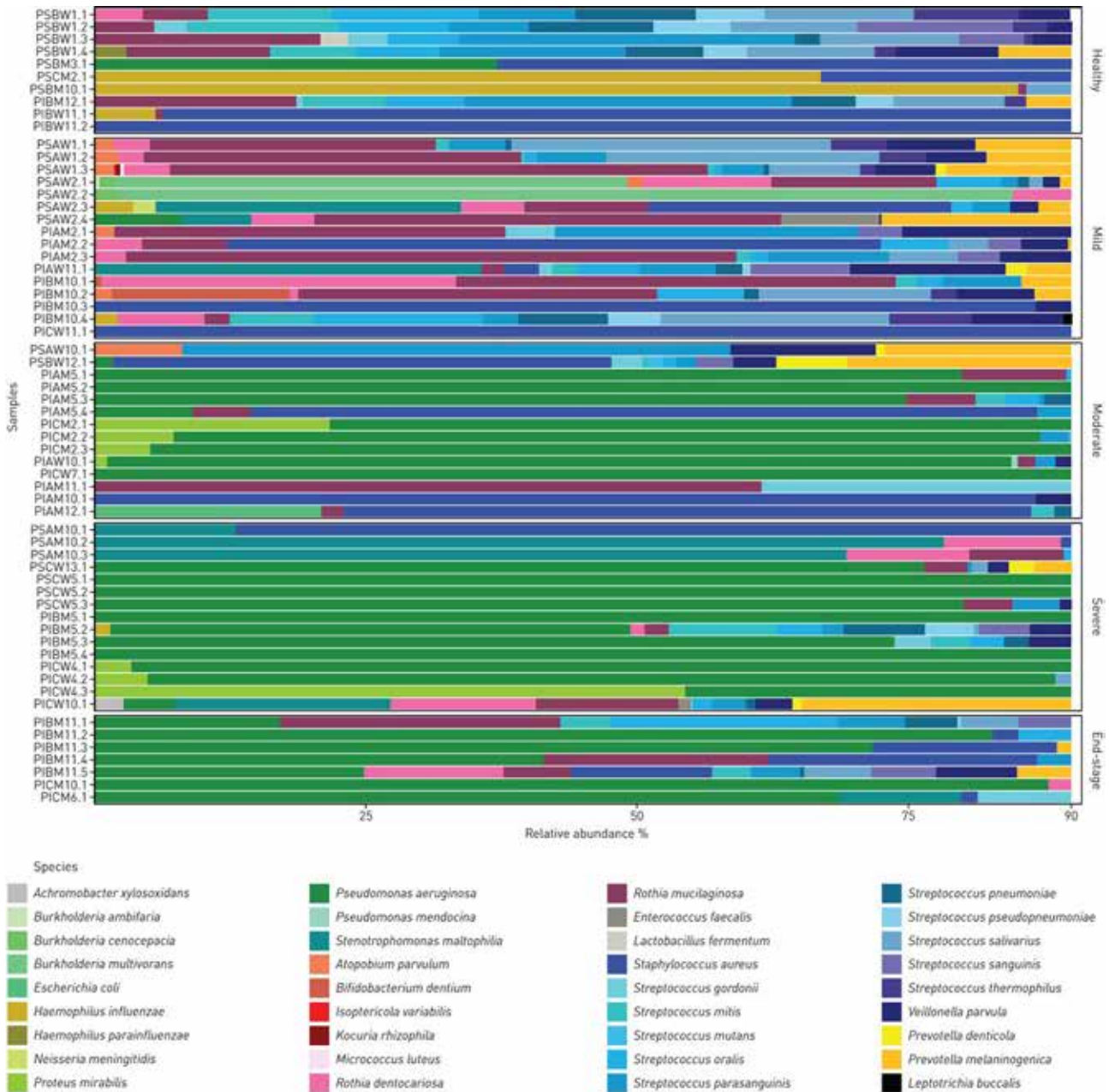
Diese Untersuchungen haben gezeigt, dass Lungenmikrobiom und Lungengesundheit bei der Mukoviszidose eng miteinander verknüpft sind. Die Analyse des mikrobiellen Metagenoms könnte in Zukunft helfen, im Sinne der personalisierten Medizin das Management der Atemwegsinfektionen bei CF individueller zu gestalten.

---

#### Weitere Informationen:

 Moran Losada P, Chouvarine P, Dorda M, Hedtfeld S, Mielke S, Schulz A, Wiehlmann L, Tümmler B. (2016) The cystic fibrosis lower airways microbial metagenome. ERJ Open Research, 2(2). pii: 00096-2015. Die Publikation wurde mit dem Windorfer Preis 2017 für Mukoviszidoseforschung ausgezeichnet.





**Abbildung:** Häufigkeitsverteilung der dominanten Spezies, die 90% des bakteriellen Metagenoms ausmachen, in den unteren Atemwegen von CF Patienten mit unterschiedlichem pulmonalem Status. „Healthy“: lungengesunde CF-Patienten mit altersnormaler Spirometrie und normalem Lung Clearance Index; „Mild“: mild betroffene CF-Patienten mit anomalem Lung Clearance Index, aber normaler 1-Sekundenkapazität FEV1 von 70–110% des Sollwerts; „Moderate“: FEV1 von 50–70% des Sollwerts; „Severe“: schwer lungenkranke CF Patienten mit FEV1 30–50% des Sollwerts in Abwesenheit einer pulmonalen Exazerbation; „End-stage“: Endstadium mit

FEV1 <30% des Sollwerts. Nomenklatur der Sputumproben: Die ersten beiden Buchstaben geben an, ob die Probe von einem exokrin pankreas-suffizienten (PS) oder pankreasinsuffizienten Patienten (PI) gewonnen wurde. Der dritte Buchstabe kennzeichnet die Altersgruppe (A, 8–13 Jahre; B, 18–23 Jahre; C, > 28 Jahre). Der vierte Buchstabe gibt das Geschlecht an. Die nächste Zahl kennzeichnet den Patienten. Die Zahl hinter dem Punkt identifiziert die Probennummer von diesem Patienten. Beispiel: Die Probe PSCW5.2 ist die zweite Sputumprobe der exokrin pankreas-suffizienten erwachsenen CF-Patientin 5.

# Pneumonie und Akutes Lungenversagen

Wissenschaftliche Koordinatoren des Krankheitsbereichs

Prof. Dr. Jürgen Lohmeyer (UGMLC)

Prof. Dr. Tobias Welte (BREATH)

Administrative Koordinatorin des Krankheitsbereichs

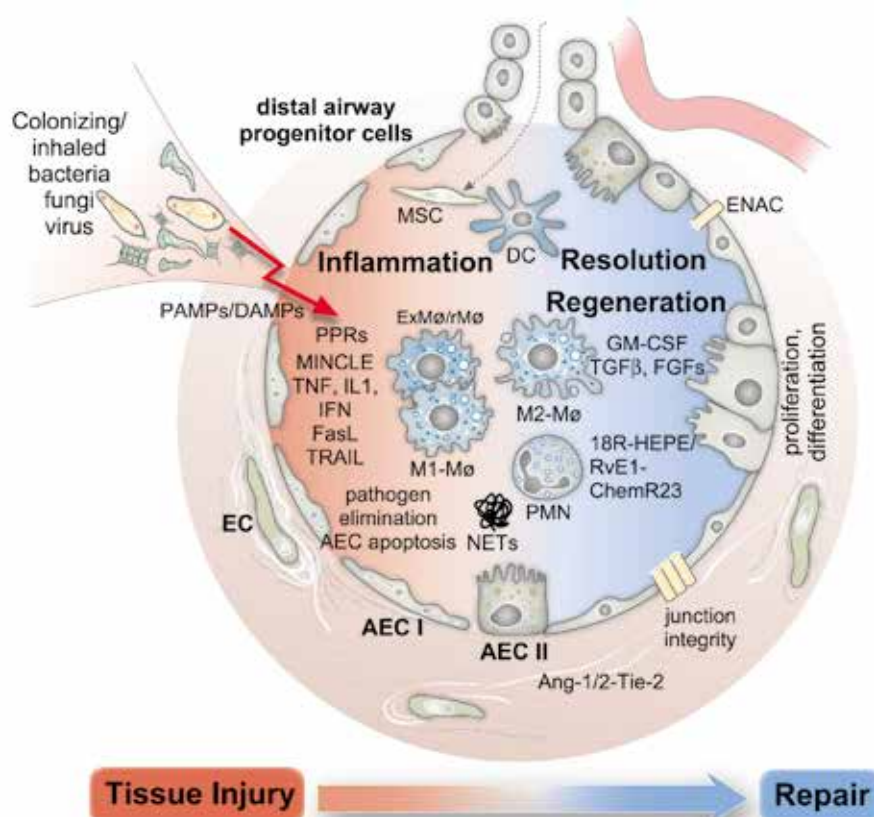
Dr. Sylvia Weißmann (UGMLC)

Beteiligte DZL-Standorte

Alle

Akute Infektionen der unteren Atemwege stellen ein weltweit steigendes Gesundheitsproblem dar und führen mit ihrer seit 50 Jahren unveränderten Mortalitätsrate zu einer größeren Belastung als jede andere Infektion. Ebenso unterstreichen eine inakzeptabel hohe Mortalitätsrate und das Fehlen einer Therapiemöglichkeit für die verheerendste aller Lungeninfektionen – das Akute Atemnot-Syndrom (ARDS) – den dringenden Bedarf für neue effektive Therapieansätze. Sowohl mikrobielle Angriffe (durch Bakterien, Viren oder Pilze) als auch nicht-mikrobielle entzündliche Verletzungen (Aspiration, das Einatmen toxischer Gase) können eine akute Schädigung der

Lunge mit schwerem Lungenversagen auslösen. Das Ziel dieser Disease Area ist es, die molekularen Mechanismen, die der Ausbreitung der Entzündung in den Alveolen zugrunde liegen, zu entschlüsseln und die zellulären und molekularen Signalwege, welche die Auflösung der Entzündung und die Wiederherstellung des Alveolarepithels vermitteln, zu verstehen. Auf der Basis dieser Erkenntnisse sollen neue therapeutische Konzepte zur Abmilderung der pulmonalen Gewebsschädigung und Förderung der Gewebsreparatur/Organregeneration entwickelt werden.



Ziel des Krankheitsbereichs „Pneumonie und Akutes Lungenversagen“ ist es, die Mechanismen der Entstehung und Auflösung von Entzündungen der Lungenbläschen (Alveolen) zu verstehen und daraus neuartige therapeutische Konzepte zu entwickeln.

## Ziele 2016

### Grundlagenwissenschaftliches Flaggschiff-Projekt

- ▶ Kolonisierung des Nasen-Rachenraums als präventive Strategien gegen invasive Pneumokokken
- ▶ *Streptococcus pneumoniae* (*Spn*) ist ein „Mitbewohner“ des Nasen-Rachenraums, aber gleichzeitig das häufigste Pathogen bei ansteckungsbedingter Pneumonie. Zudem kann *Spn* aber auch einen immunologischen Schutz gegen invasive Pneumokokken-Erkrankung vermitteln. Im DZL sollen diese noch ungeklärten Wirtsabwehrmechanismen untersucht werden. Die Ergebnisse sollen zur Entwicklung neuer präventiver Strategien genutzt werden.

### Translationales Flaggschiff-Projekt

- ▶ Regenerationsprogramme und zelluläre Interaktionen in Stammzellnischen der Lunge als therapeutische Ziele für Reparaturvorgänge nach infektiöser Schädigung
- ▶ In präklinischen Modellen sollen inhalierte Wachstumsfaktoren und andere molekulare Komponenten die Aktivität von epithelialen Stamm-/Progenitorzellen und damit Reparaturprogramme induzieren – Ermittlung von optimierten Dosis- und Zeitverläufen
- ▶ Entwicklung stammzellbasierter Therapiekonzepte (proof-of-concept, präklinische Studien)

### Klinisches Flaggschiff-Projekt

- ▶ Systematische Analyse der durch den Granulozyten-Makrophagen-Colony-Stimulating-Faktor (GM-CSF) induzierten Wirtsabwehr und der Reparatur-Mechanismen in alveolären und zirkulierenden nativen Immunzellen (Patientenmaterialien aus der GI-HOPE-Studie)
  - › Identifizierung von Biomarkern, die eine Vorhersage der Reaktion auf GM-CSF ermöglichen
  - › Mechanistisches Verständnis der Effekte von GM-CSF: Potentielle neue Signalwege für neue Interventionsmöglichkeiten

### Arbeitspaket 1

- ▶ Welche Rolle spielen die Signalwege und die Kommunikation des zelleigenen PR (pattern recognition) Rezeptors bei der Ausgestaltung der Immunantwort der Lunge? Wie interagieren diese Signalwege und wie wird zwischen Pathogenen und „harmlosen“ Keimen unterschieden? Wie kann ein Pathogen die Wirtsabwehr umgehen, bzw. ausnutzen?

### Arbeitspaket 2

- ▶ Wie funktionieren Entzündungsabläufe in der Lunge? Initiierung – Kontrolle – Beendigung – Auflösung (Regeneration)
- ▶ Interaktion zwischen Immunzellen und Parenchym; Welche Rolle spielen unterschiedliche Makrophagen-Populationen (Polarisierung, Ontogenie, Gen-Editing und Antwort auf gewebsspezifische Signale)? Beiträge dendritischer Zellen und ihrer Produkte; Welche Rolle spielen Resolvin E1 und verwandte Lipidmediatoren bei der Beendigung/der Auflösung der Entzündung nach Pneumonie?

### Arbeitspaket 3

- ▶ Präklinische Evaluierung von zielgerichteten und räumlich/zeitlich begrenzten Interventionen zur Verminderung der alveolären Schädigung und zum Schutz der Barrierefunktion mit gleichzeitiger Erhaltung der Wirtsabwehr und der Reparaturkapazität (z. B. Einsatz von Lipidmediatoren oder Verbesserung der Flüssigkeitsresorption)

### Arbeitspaket 4

- ▶ Neue proteinbasierte Immunisierungsstrategien und nicht-antibiotische Zielstrukturen (Prävention und Behandlung)

### Arbeitspaket 5

- ▶ Präklinische/klinische Entwicklung stammzell-/lokaler progenitorzell-basierter Reparatur-Strategien
- ▶ Analyse nativer regenerativer Mechanismen in verschiedenen (Lungen-)Stammzellpopulationen und zelluläre Interaktion (z. B. mit dem Parenchym oder Immunzellen) sowie deren Versagen

### Arbeitspaket 6

- ▶ Durchführung von Phase II/III Klinischen Studien mit Unterstützungstherapien (GM-CSF, FGF10) und Antibiotika bei COPD-Exazerbationen – Signaturanalysen auf Basis großer Patientenkohorten (CAPNETZ, PROGRESS) – neue Biomarker (z. B. mikro-RNAs in bronchoalveolärer Lavage)

## Forschungshighlight 2016

### Wie Pneumokokken in der Lunge erkannt werden: die Mincle-Glc-DAG Achse

*Streptococcus pneumoniae* (Pneumococcus) ist der wichtigste Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie, welche alleine in Deutschland pro Jahr etwa 500.000 mal diagnostiziert wird. Die Pneumokokken-Pneumonie geht mit einer erheblichen Schädigung des Lungengewebes einher. Hierbei kommt es auf zellulärer Ebene in der Lunge zu heftigen Infektabwehrreaktionen, in deren Folge insbesondere Exsudat-Makrophagen und neutrophile Granulozyten in die Lunge rekrutiert und aktiviert werden, um residenten Alveolarmakrophagen bei der Elimination der Erreger zu helfen. Umgekehrt attackieren Pneumokokken auch Abwehrzellen sowie Alveolarepithelzellen der Lunge, in deren Folge es zu ausgedehnten Schädigungen der epithelialen Auskleidung der Lungenbläschen kommt, mit der Konsequenz einer sich entwickelnden respiratorischen Insuffizienz.


Seit vielen Jahren weiß man, dass bakterielle Krankheitserreger durch verschiedene Klassen von Mustererkennungsrezeptoren (pattern recognition receptor, PRR) von Wirtszellen erkannt werden, welche ihrerseits daraufhin eine spezifische Infektabwehr initiieren können. Am Standort BREATH (Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover) des DZL ist nun ein neuer Pathway der Mustererkennung von Pneumokokken durch professionelle Phagozyten der Lunge identifiziert worden. Die Forschungsarbeiten, welche in Kooperation mit der Kyushu University in Japan durchgeführt wurden, zeigen erstmals, dass Pneumokokken ein membranales Glykolipid, das sog. Glucosyl-Diacylglycerol (Glc-DAG) tragen, welches spezifisch an den Mustererkennungsrezeptor Mincle (Macrophage-inducible C-type lectin) auf der Zelloberfläche von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten bindet. Wie *in vitro*-Studien mit murinen und humanen Alveolarmakrophagen zeigten, führt die Mincle-Glc-DAG Interaktion zur Sekretion pro- und anti-inflammatorischer Zytokine, welche für die Initiation und Begrenzung einer Entzündungsantwort auf bakterielle Infektion essentiell sind. Mincle-defiziente Makrophagen zeigten auf Glc-DAG Stimulation keine Zytokinantwort, und Mincle-de-

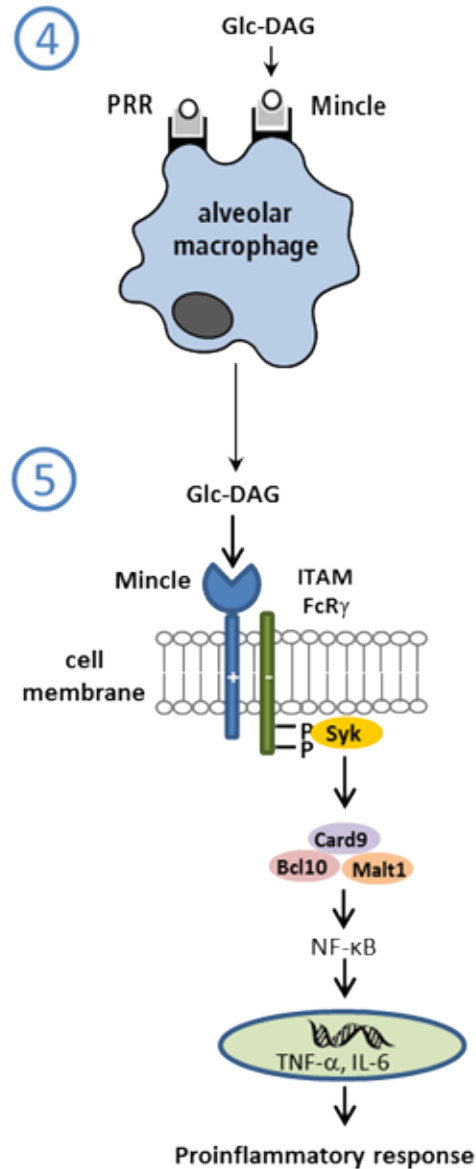
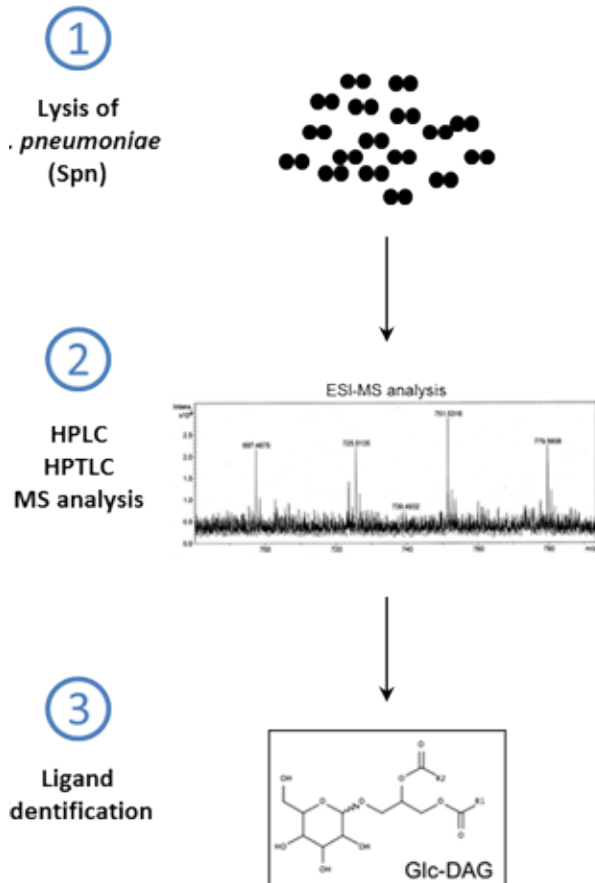
fiziente Mäuse waren hoch suszeptibel gegenüber einer Pneumokokkeninfektion. Demgegenüber zeigten chimäre Mincle-KO-Mäuse nach Austausch ihres hämatopoietischen Systems gegen das von Wildtyp-Mäusen eine wiederhergestellte Zytokinantwort sowie eine signifikant verbesserte Infektabwehr gegenüber Pneumokokken.

Zusammengefasst ist es gelungen, eine neue PRR-Ligandeninteraktion in der pulmonalen Wirtserkennung von Pneumokokken zu identifizieren, wodurch sich neue, antibiotikaunabhängige Ansatzpunkte für die Therapie der Pneumokokken-Pneumonie ergeben.

---

#### Weitere Informationen:

 Behler-Janbeck F, Takano T, Maus R, Stolper J, Jonigk D, Tort Tarrés M, Fuehner T, Prasse A, Welte T, Timmer MS, Stocker BL, Nakanishi Y, Miyamoto T, Yamasaki S, Maus UA., (2016) C-type Lectin Mincle Recognizes Glucosyl-diacyl-glycerol of *Streptococcus pneumoniae* and plays a protective role in pneumococcal pneumonia. PLoS Pathog. 12:e1006038.



Forschern des Krankheitsbereichs „Pneumonie und akutes Lungenversagen“ ist es gelungen, einen neuen Mechanismus der Erkennung von Pneumokokken durch Wirtsabwehrzellen der Lunge zu identifizieren, wodurch sich zukünftig neue therapeutische Optionen in der Behandlung der Pneumonie ergeben.

# Interstitielle (Diffuse Parenchymatöse) Lungenerkrankung

Wissenschaftliche Koordinatoren des Krankheitsbereichs

Prof. Dr. Andreas Günther (UGMLC)

PD Dr. Anne Hilgendorff (CPC-M)

Administrative Koordinatorinnen des Krankheitsbereichs

Dr. Antje Brand (CPC-M)

Dr. Jasmin Wagner (UGMLC)

Beteiligte DZL-Standorte

BREATH, CPC-M, TLRC, UGMLC

Unter dem Begriff Interstitielle Lungenerkrankung bzw. Diffuse Parenchymatöse Lungenerkrankung (Diffuse Parenchymal Lung Disease, DPLD) werden mehr als 200 unterschiedliche Formen zusammengefasst, die vor allem durch Veränderungen des Lungengerüsts gekennzeichnet sind und in vielen Fällen zum Lungenversagen führen können. Fibrotische Veränderungen im Rahmen einer DPLD können als Folge einer akuten oder chronischen Lungenverletzung, ausgelöst durch Chemotherapie, Einatmen von Toxi-

nen, Kollagengefäßkrankheit, mechanische Beatmung oder ohne bekannte Ursache (Idiopathische Pulmonale Fibrose, IPF) auftreten.

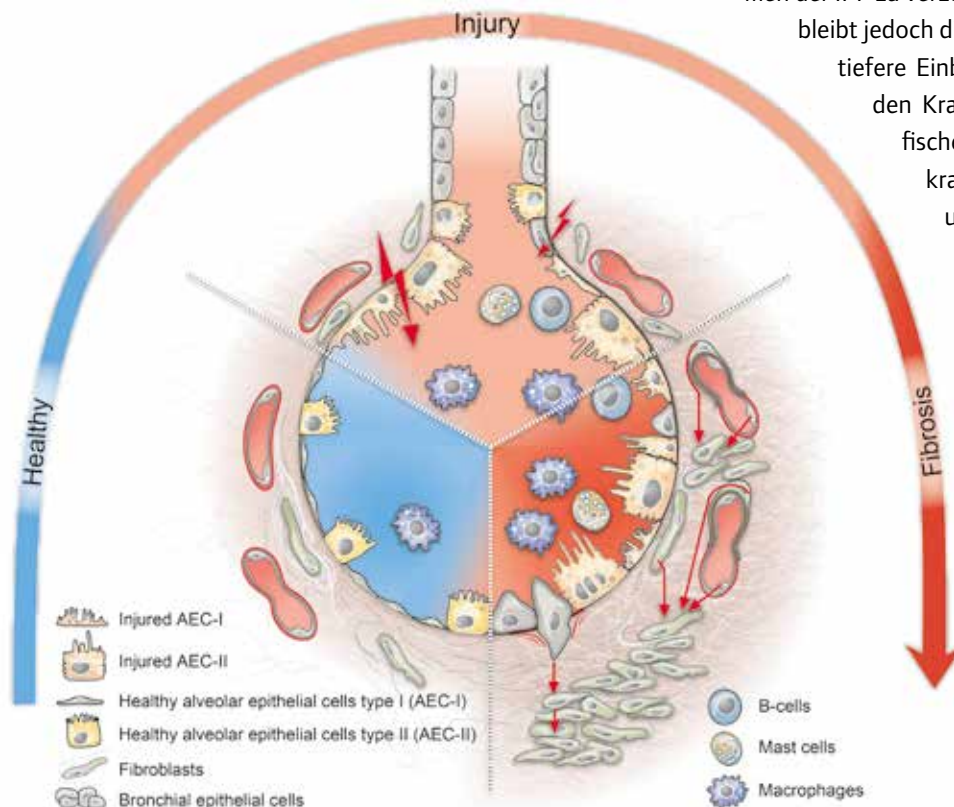
Obschon unterschiedlicher Herkunft, weisen viele Patienten einen ähnliche Verlauf mit fortschreitender Narbenbildung auf, assoziiert mit einer schlechten Prognose. Die erst aktuell entwickelten und zugelassenen anti-fibrotischen Behandlungen sind in der Lage, den Prozess der Fibrosierung im Rahmen der IPF zu verzögern, die einzig kurative Behandlung

bleibt jedoch die Lungentransplantation. Dies macht

tiefer Einblicke in die frühen zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen und die spezi-

fischere und frühere Identifizierung von krankheitsrelevanten Veränderungen unumgänglich. Die Identifizierung von

Markern, die Risikoeinschätzung erlauben, macht die Entwicklung individualisierter Therapiekonzepte möglich. Die Untersuchung interstitieller Veränderungen in verschiedenen Patientenkohorten – vom Neugeborenen bis zum Patienten im höheren Alter – wird durch die Vernetzung verschiedener Arbeitsgruppen im DZL möglich. Hierdurch können zentrale Krankheitsmechanismen und Reparaturstrategien identifiziert sowie Behandlungsoptionen evaluiert werden.



Fibrotische Veränderungen im Rahmen einer DPLD können als Folge einer akuten oder chronischen Lungenverletzung – ausgelöst durch Chemotherapie, das Einatmen von Toxinen, Kollagengefäßkrankheiten, mechanische Beatmung oder ohne bekannte Ursache – auftreten.

## Ziele 2016

### Grundlagenwissenschaftliches Flaggschiff-Projekt

- ▶ Vernetzung verschiedener, adulter wie pädiatrischer Register und Biobanken wie zum Beispiel childLD (www.childEU.net; pediatric) und eurIPFreg (www.pulmonary-fibrosis.net; adult) auf der Ebene des DZL Data Warehouses
- ▶ Weitergehende Beschreibung, Beurteilung und zur Verfügungstellung muriner und humaner ex vivo Modelle der DPLD und der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD)
- ▶ Kontinuierliche Erfassung der Kosten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der ökonomischen Entwicklungsfähigkeit neuer therapeutischer Verfahren
- ▶ Entwicklung eines neuen klinischen Studienprotokolls mit Fokus auf die akute Exazerbation von DPLDs mit dem Ziel der prospektiven Sammlung relevanter Biomaterialien und des Studiums bisheriger therapeutischer Verfahren

### Translationales Flaggschiff-Projekt

- ▶ Beeinträchtigte alveolär-epitheliale Surveillancesysteme und deren Rolle bei der Triggerung einer DPLD
- ▶ Interaktion zwischen endoplasmatischem Reticulum, Proteasome, Lysosomen und Mitochondrium unter den Prämissen eines epithelialen Stresses: Einfluss auf die zelluläre Apoptose und Senescence

### Klinisches Flaggschiff-Projekt

- ▶ Aufklärung von epigenetischen Veränderungen in verschiedenen Zellpopulationen der fibrosierten Lunge: mesenchymale, epitheliale and vaskuläre Zellen
- ▶ Einfluß spezifischer epigenetischer Veränderungen auf den pro-fibrotischen Phänotyp von Lungenfibroblasten
- ▶ Überprüfung der therapeutischen Nutzbarkeit eines epigenetischen „Re-programmings“ bei der Lungenfibrose
- ▶ Genetischer Screen auf Gesamtgenom-Ebene bei familiären Formen der Lungenfibrose

### Arbeitspaket 1

- ▶ Weiterführende Charakterisierung der epithelial-zu-mesenchymalen Transition und der Lipofibroblast-zu-Myofibroblast- Transdifferenzierung und ihrer Rolle bei Lungenfibrosen

- ▶ Gestörte Kommunikation zwischen Alveolarmakrophagen und alveolärem Epithel: programmierte Zellentfernung versus Persistenz apoptotischer Zellen. (Re)-Induktion zellulärer Plastizität in epithelialen und mesenchymalen Zellen der erkrankten Lunge unter Verwendung lungenentwicklungsrelevanter Faktoren

### Arbeitspaket 2

- ▶ Untersuchung des Mikrobioms, Viroms and Mycobioms bei Patienten mit Idiopathischer Pulmonaler Fibrose
- ▶ Exazerbation der DPLD: Untersuchung der Rolle von okkulten oder offensichtlichen viralen Infektionen des alveolären Epithels
- ▶ Definition der pro-fibrotischen Rolle bakterieller respiratorischer Infektionen bei DPLDs einschließlich der BPD
- ▶ Analyse von umweltrelevanten Faktoren in ihrer Interaktion mit dem Epithelium und dem Mesenchym unter Beachtung untengenannten epigenetischen Veränderungen und Beeinträchtigung regenerativen Potentials

### Arbeitspaket 3

- ▶ Verbessertes Verständnis der Rolle von FGF-, PDGF-, SHH-, Wnt- und Notch-Signalpfaden bei DPLDs und deren therapeutischer Nutzbarkeit
- ▶ Einzelzell-omics verschiedener pulmonaler Zellpopulationen bei verschiedenen klinischen und experimentellen Lungenfibrosen und anderen Erkrankungen mit (teil-)fibrotischem Umbau der Lunge
- ▶ Definition relevanter Stammzellnischen der Lungenperipherie und der Atemwege im Kontext der DPLD

### Arbeitspaket 4

- ▶ Multiparameter (genetisch, molekular, klinisch, strukturell) – Phänotypisierung von adulten und pädiatrischen DPLDs zur Subdifferenzierung, Stratifizierung und Screening sowie zum Therapiemonitoring
- ▶ Beurteilung des therapeutischen Potentials anti-fibrotischer Medikamente bei non-IPF-Lungenfibrosen

## Forschungshighlight 2016

### Über die Plastizität des pulmonalen Mesenchyms

Die Lungenfibrose ist eine üblicherweise progressiv und fatal verlaufende Erkrankung mit einer zunehmenden Beeinträchtigung der Lungenfunktion, des Gasaustausches und der Lebensqualität. Bei der Idiopathischen Pulmonalen Fibrose (IPF), der aggressivsten Form einer DPLD, beträgt die mittlere Lebenserwartung ohne Therapie 2–3 Jahre. Ein entscheidender Schritt bei der Lungenfibrose ist die Ausbildung der sogenannten Fibroblasten-Foci, die wesentlich aus aktivierten Myofibroblasten bestehen und in denen exzessiv viel Matrixkomponenten, hier v. a. Kollagen, abgelagert wird. Dieser Erkenntnis Rechnung tragend, sind die meisten der in der Vergangenheit überprüften medikamentösen Behandlungsansätze auf die Beeinflussung dieser Fibrosierungsreaktion ausgerichtet gewesen. Da bislang nur zwei Medikamente den Markt erreicht haben und zugelassen worden sind, diese aber die Lungenfibrose auch nur bestenfalls verlangsamen, aber nicht stoppen können, besteht ein großer Bedarf an weiteren medikamentösen Entwicklungen.


Vor diesem Hintergrund erscheint es plausibel, die genaue Ursache und zelluläre Herkunft dieser Myofibroblasten besser zu verstehen. Bis dato wurde diskutiert, in wie weit das geschädigte Epithel in den Lungen der Patienten zu Myofibroblasten transdifferenzieren könnte (EMT). Obgleich experimentell ohne Zweifel nachweisbar, ist dieser Mechanismus in den Lungen der IPF-Patienten allerdings nicht eindeutig nachweisbar und die hierzu publizierten Artikel sind kontrovers.

Wissenschaftler des DZL haben nun wichtige Erkenntnisse zu dieser Fragestellung beigetragen und die besondere Bedeutung des Lipofibroblasten in diesem Kontext hervorgehoben. Der Lipofibroblast gehört zu den normalerweise in der Lunge vorkommenden Zelltypen. Man findet ihn üblicherweise in enger Nachbarschaft zu den alveolären Typ-II-Zellen (AECII), die er mit Lipidpräkursoren füttert, damit der AECII ausreichende Mengen des für die Oberflächenspannungsreduktion in der Alveole notwendigen Surfactantmaterials, einem Lipoproteingemisch, synthetisieren kann. In früheren Publikationen der DZL-Wissenschaftler war bereits festgestellt worden, dass dieser Lipofibroblast bei der Lungenentwicklung aus FGF10-positiven, mesenchymalen Präkursoren hervorgeht.

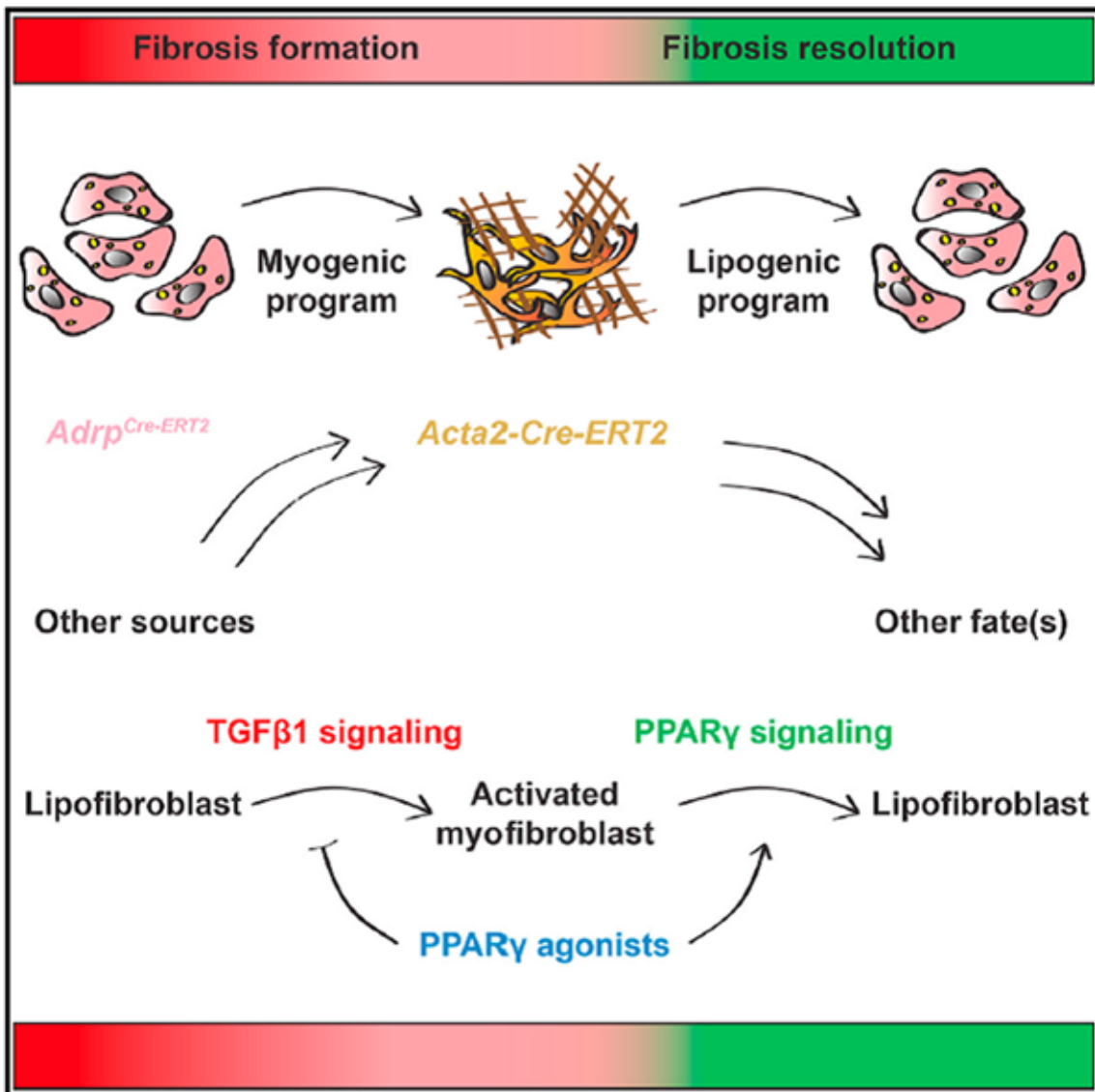
In Ihrer jetzigen Studie haben die DZL-Wissenschaftler unter Verwendung von verschiedenen transgenen und Knock-in-Mäusen und unter Anwendung des Bleomycin-Modells der Lungenfibrose die Herkunft und das Schicksal von Lipo- und Myofibroblasten unter den Prämissen einer Lungenfibrose studiert. Das hier verwendete Bleomycin-Modell ist zwar kein perfektes Modell der IPF, es hat aber den Charme, in einem Modell eine pro-fibrotische Phase, mit vermehrter Kollagenablagerung, mit einer Resolutionsphase, in der überschüssige Matrix auch wieder abgebaut wird, zu vereinen. Die Wissenschaftler haben herausgefunden, dass die residente Lipofibroblastenpopulation in nicht unerheblichem Umfang in Myofibroblasten transdifferenziert und somit zur Fibrosierung der Lunge beiträgt. Interessanterweise spielten glatte Muskelzellen entgegen der Erwartung keine größere Rolle. Weiterhin war erkennbar, dass Myofibroblasten während der Resolution der Lungenfibrose auch wieder zurück in Zellen mit lipofibroblastärem Phänotyp entwickeln. Von besonderer Bedeutung sind auch Ergebnisse von Versuchen an kultivierten Fibroblasten von IPF Patienten, an denen gezeigt werden konnte, dass Agonisten des PPAR $\gamma$ -Pfades, wie z.B. Rosiglitazon, in der Lage sind die Konversion von einem myofibroblastären in einen lipofibroblastären Phänotyp zu unterstützen und somit die TGF $\beta$ 1-vermittelte Fibrosierungsreaktion zu antagonisieren. Diese Publikation bringt uns also bei dem Verständnis der Herkunft der Myofibroblasten und der therapeutischen Beeinflussung ihrer zellulären Differenzierung einen erheblichen Schritt weiter und schlägt auch eine weitere Substanzgruppe als aussichtsreiche Kandidaten zur Behandlung der IPF und anderer DPLDs vor.

---

#### Weitere Informationen:

 El Agha E, Moiseenko A, Kheirollahi V et al. (2016), Two-way conversion between lipogenic and myogenic fibroblastic phenotypes marks the progression and resolution of lung fibrosis. *Cell Stem Cell* 20:261-273





Wissenschaftler der Disease Area „Diffuse Parenchymal Lung Diseases“ (DPLD) haben aufgedeckt, dass der Myofibroblast, der für die im Rahmen der Lungenfibrose zu beobachtende, überschießende Ablagerung von Matrix, v.a. Kollagen, hauptverantwortliche Zelle, in wesentlichem Umfang aus den in gesunden Lungen als Lipofibroblasten anzutreffenden Mesenchymzellen hervorgeht. Lipofibroblasten unterstützen in gesunden Lungen die benachbarten epithelialen Typ-II-Zellen bei der Herstellung des pulmonalen Surfactants, einem oberflächenaktiven Lipoprotein-Gemisches, indem sie sie mit Lipidpräkursoren füttern. Die Forscher haben ebenfalls festgestellt, dass die reverse Transdifferenzierung von Myofibroblasten in Lipofibroblasten durch Agonisten des PPAR $\gamma$ -Pfades, wie z. B. Rosiglitazon, unterstützt werden kann und somit eine neue Therapieoption für IPF Patienten darstellt.

# Lungenhochdruck (Pulmonale Hypertonie)

Wissenschaftliche Koordinatoren des Krankheitsbereichs

Prof. Dr. H. Ardeschir Ghofrani (UGMLC)

Prof. Dr. Ralph T. Schermuly (UGMLC)

Administrative Koordinatorin des Krankheitsbereichs

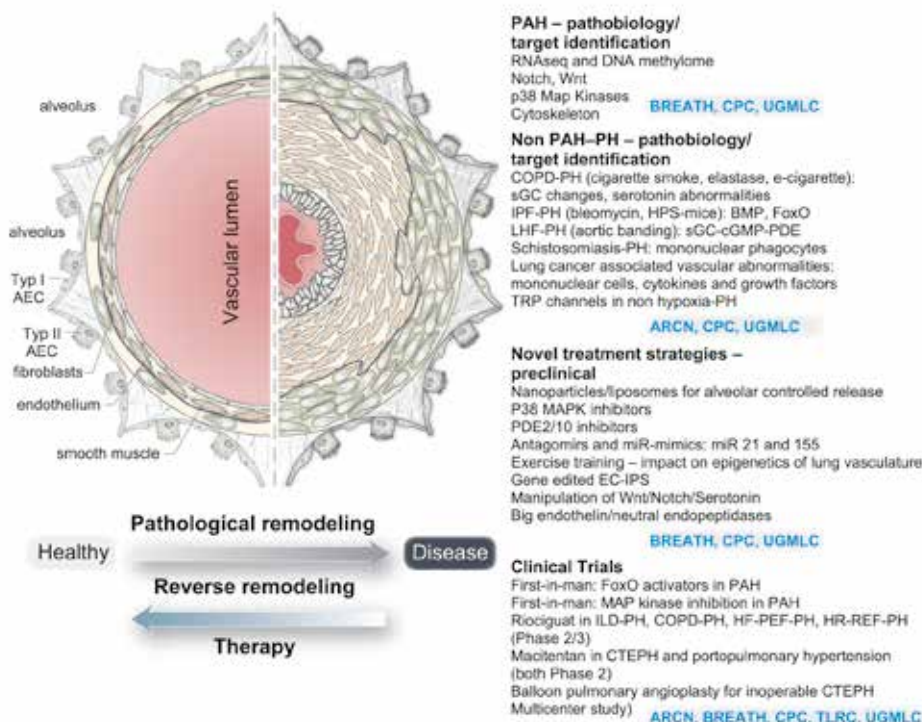
Dr. Sylvia Weißmann (UGMLC)

Beteiligte DZL-Standorte

Alle

Pulmonale Hypertonie (PH, Lungenhochdruck) ist eine Erkrankung der Lungengefäße, welche zu Kurzatmigkeit, Schwindel, Ohnmacht und schließlich Rechtsherzversagen führt. Der Krankheitsbereich wird in fünf definierte Unterklassen eingeteilt. Insgesamt leiden weltweit ungefähr 100 Millionen Menschen an einer der Formen des Lungenhochdrucks. Die vaskuläre Pathologie ist durch eine Vasokonstriktion der Lungengefäße und abnormale („pseudo-maligne“) Umbauprozesse, also eine krankhafte Verdickung aller Schichten der Gefäßwände, gekennzeichnet. Eine übermäßige Vermehrung der vaskulären glatten Muskelzellen (vascular Smooth Muscle Cells = SMCs) stellt ein herausragendes Merkmal bei fast al-

len Formen der Erkrankung dar. Diese Gefäßumbauprozesse führen zu einem gravierenden Verlust der Querschnittsfläche der Gefäße, zu einem verkleinerten Gefäßbett und daraus resultierend zu einem Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast. Die momentan verfügbare Therapie des Lungenhochdrucks bietet symptomatische Entlastung und verbessert die Lebenserwartung, kann aber weder die strukturelle noch die funktionelle Unversehrtheit der Lungengefäße wiederherstellen, welche die Voraussetzung für ein beschwerdefreies langfristiges Überleben wären. Die Wiederherstellung der vaskulären Struktur und Funktion (umgekehrtes „Remodelling“) ist das herausragende Ziel der Forschungsarbeiten der PH-Teams.



Der Krankheitsbereich „Lungenhochdruck (Pulmonale Hypertonie)“ setzt auf die Identifikation von Strukturen, die neuartigen Therapien als Ziel dienen können. Mit diesem Wissen sollen Behandlungsstrategien in enger Verknüpfung von Grundlagenforschung und klinischer Forschung entwickelt und in klinischen Studien etabliert werden.

## Ziele 2016

### Grundlagenwissenschaftliches Flaggschiff-Projekt

- ▶ Einschätzung der durch Wnt/ $\beta$ -Catenin vermittelten (fibro-)proliferativen Reaktionen bei Pulmonaler Hypertonie (Funktion und molekulare Ziele des Wnt/ $\beta$ -Catenin Signalweges in experimenteller und humaner PH)

### Translationales Flaggschiff-Projekt

- ▶ Hemmung der mitogen-activated Proteinkinasen (MAPK) als neue therapeutische Strategie bei PH – Bewertung in präklinischen Modellen

### Klinisches Flaggschiff-Projekt

- ▶ Pulmonale Ballon-Angioplastie (BPA) bei Patienten mit inoperabler oder persistierender chronisch-thromboembolischer PH (CTEPH) – klinische Studie

### Arbeitspaket 1

- ▶ Identifizierung und Charakterisierung von molekularen und zellulären Komponenten, die beim maladaptiven vaskulären Remodelling bei PAH eine Schüsselfunktion einnehmen (RNAseq und DNA Methylom Analyse, Notch Expressionsprofile und Notch-Hemmung, Wachstumsfaktoren „downstream“ von MAPK p38, Veränderungen im Zytoskelett)

### Arbeitspaket 2

- ▶ Identifizierung und Charakterisierung von molekularen und zellulären Komponenten, die beim maladaptiven vaskulären Remodelling bei „nicht-PAH“-Formen der PH eine Schüsselfunktion einnehmen
- ▶ (DPLD-assoziierte PH, zigarettenrauch-induziertes vaskuläres Remodelling, Höhen-/hypoxie-induzierte PH, Schistosomiasis, Lungenkrebs)

### Arbeitspaket 3

- ▶ Entwicklung und Verbesserung maßgeschneiderter anti-Remodelling, revers-Remodelling und regenerativer Behandlungsstrategien. (Inhalation von nanopartikel- und liposomen-basierten controlled-release Formulierungen, neue PDE2/PDE10 Hemmer, Big-Endothelin, Natriuretische Peptide, Antagomire und miR-Mimetika, Epigenetik)

### Arbeitspaket 4

- ▶ Nutzung umfangreicher Biomaterialbanken und umfassender Datenbanken zur Klassifizierung und Abgrenzung verschiedener Formen der PH im Hinblick auf Gemeinsamkeiten/Unterschiede bezüglich Phänotyp und Therapieansprache

### Arbeitspaket 5

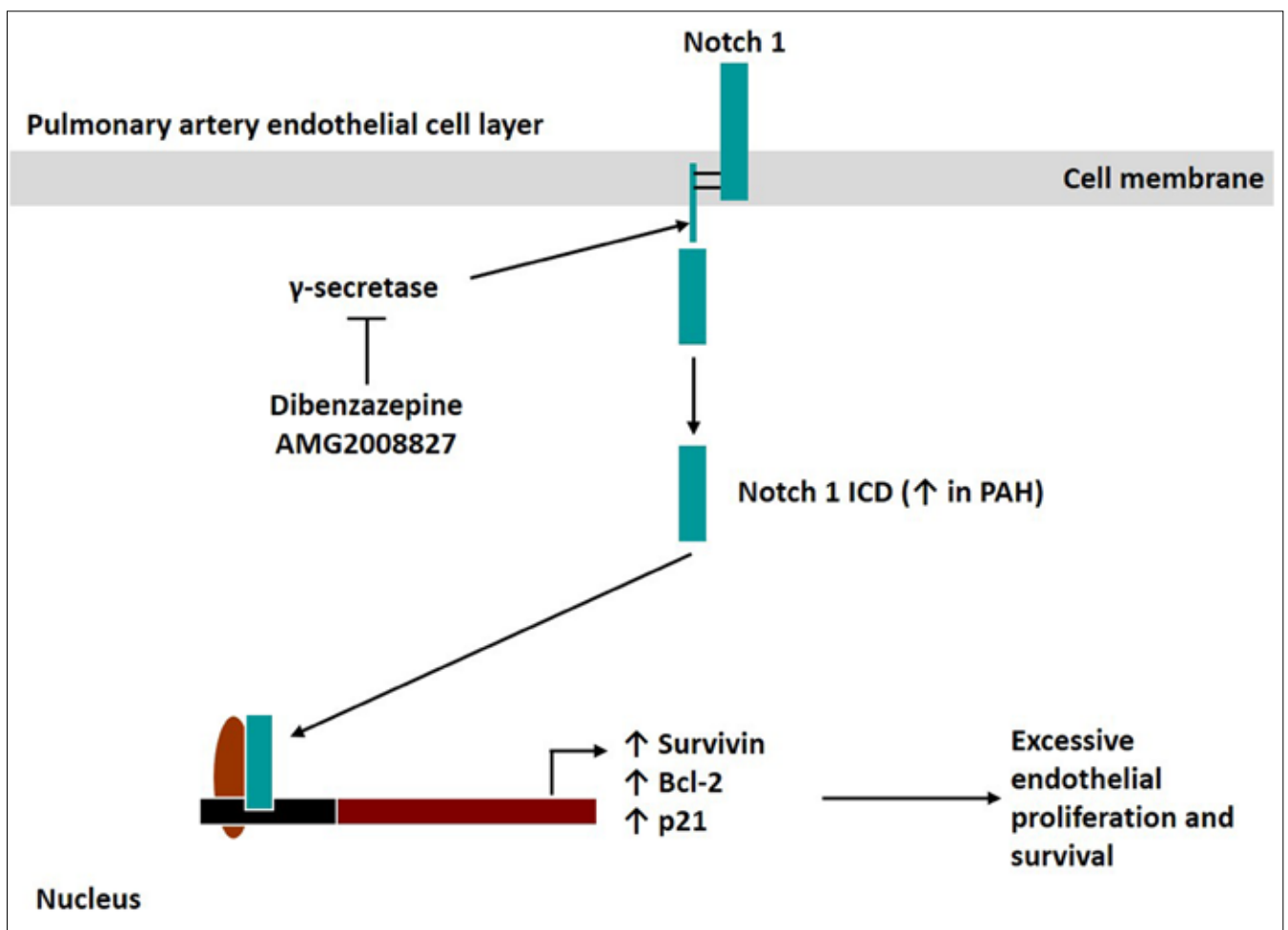
- ▶ Translation von Ergebnissen in Proof-of Concept- und umfangreiche klinische Studien zur Verbesserung der Langzeit-Ergebnisse und zur Individualisierung von Therapien. (FoxO-Aktivierung, MAP-Kinase-Hemmung, Riociguat bei ILD-PH, COPD-PH und anderen Formen, Macitentan bei CTEPH und portopulmonaler Hypertonie)

## Forschungshighlight 2016

### Der Notch1-Signalweg kontrolliert das Wachstum und den Zelltod von Endothelzellen in der Pulmonal-Arteriellen Hypertonie (PAH)

Die Notch-Rezeptoren (Notch1-4) gehören zu der Gruppe der Transmembranproteine und interagieren mit Liganden, welche sich auf der Plasmamembran von benachbarten Zellen befinden. Die Bindung ihrer Liganden löst eine proteolytische Spaltung der Notch-Rezeptoren durch die  $\gamma$ -Sekretase aus, was zur Freisetzung der Notch intracellular domain (NICD) führt. NICD wandert anschließend in den Zellkern

und induziert die Transkription von Notch-Zielgenen. Diese sind an zahlreichen Prozessen beteiligt: Stammzell-Erhaltung, Zell-Identität und -Schicksal, Differenzierung, Proliferation (Wachstum) und Apoptose (Zelltod). Der Notch1-Signalweg konnte dabei bereits mit der Entwicklung der Blutgefäße des systemischen Kreislaufs und einer möglichen Schädigung in Verbindung gebracht. Allerdings sind die Rolle von Notch1 in



Der Notch-Signalweg in der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH). Schematische Repräsentation der Rolle des Notch-Signalweges in pulmonal-vaskulären Gefäßumbau in der PAH. Notch1ICD: Notch1 intracellular domain.


der Lunge insbesondere im Endothelium und sein Einfluss auf die Pathogenese der PAH noch ungeklärt. Aus diesem Grund wurden in der hier dargestellten Studie die Expression und die Funktion von Notch1 in den Endothelzellen der pulmonalen Gefäße sowie der Einfluss einer Notch-Hemmung auf die Entstehung dieser lebensbedrohlichen Erkrankung untersucht. Dazu wurden in Lungengewebeproben von IPAH (idiopathic PAH) Patienten und von gesunden Personen die Expressionsstärke von Notch1 auf mRNA und Protein-Ebene bestimmt. Anschließend konnten die Ergebnisse in einem experimentellen Modell der PAH bestätigt und damit die Vergleichbarkeit des humanen Krankheitsbildes mit dem gewählten Tiermodell aufgezeigt werden, wie z. B. eine Zunahme von profilierenden und Zelltod-resistenten Endothelzellen. Letzteres konnte besonders in Ratten (Hypoxie/SU5416) beobachtet werden, welche aufgrund eines künstlich erzeugten Sauerstoffmangels (von 21 % auf 10%) und bei Hemmung des VEGFR-2 durch SU5416 nach drei Wochen eine PAH entwickelten. Unsere Ergebnisse zeigten dabei eine eindeutige Steigerung des Notch1-Expression sowohl in humanen Lungen von IPAH-Patienten als auch in Hypoxie/SU5416-Ratten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Weitere *in vitro*-Experimente mit isolierten pulmonal-arteriellen Endothelzellen (PAECs: pulmonary artery endothelial cells) machten deutlich, dass Notch1 hier zu einer gesteigerten Wachstumsrate führt. Dies geschieht durch die Herunterregulation des endogenen Zellzyklus-Inhibitors p21 und durch die Zelltod-Blockade mittels der beiden anti-apoptotischen Proteine Bcl-2 und Survivin. In einem nächsten Schritt wurde der  $\gamma$ -Sekretase-Inhibitor Dibenazepine (DBZ) verwendet, welcher die proteolytische Spaltung von Notch1 (und Notch3) und damit das nachfolgende NICD-Signal in humanen PAECs unterbindet. DBZ reduzierte hierbei konzentrations-abhängig das Wachstum und die Migration der humanen isolierten PAECs. Interessanterweise resultierte die Kultivierung von PAECs unter Sauerstoffmangelbedingungen (Hypoxie) in einer erhöhten Notch1-Expression und transkriptionaler Aktivität. Eine Inhibition der

Notch1-Expression (durch eine siRNA) wiederum führte zu einer Reduktion dieser Hypoxie-induzierten Proliferation. Abschließend wurde der bekannte  $\gamma$ -Sekretase-Hemmstoff (AMG2008827) im Hypoxia/SU5416-Rattenmodell getestet. Hier konnte eine Verbesserung zweier wichtiger Parameter, d. h. eine deutliche Abnahme des rechtsventrikulären systolischen Blutdrucks und der Rechtsherzhypertrophie beobachtet werden. Dies führt uns zu der Schlussfolgerung, dass Notch1 eine wichtige Rolle in der PAH spielt und seine gezielte Inhibition eine vielversprechende Option für die Therapie der PAH darstellt.

Somit konnten wir einen neuen Signalweg identifizieren, in dem Notch1 den profilierenden und zelltod-resistenten Phänotyp der PAECs reguliert (siehe Abbildung). Dieser zelluläre Mechanismus wird desweiteren auch durch eine Sauerstoffmangel-Situation (Hypoxie) stimuliert. *In vitro*- und *in vivo*-Analysen mit einem  $\gamma$ -Sekretase-Inhibitor lassen vermuten, dass Notch1 eine interessante Zielstruktur für die Behandlung der PAH bildet.

---

#### Weitere Informationen:

 Dabral S, Tian X, Kojonazarov B, Savai R, Ghofrani HA, Weissmann N, Florio M, Sun J, Jonigk D, Maegel L, Grimminger F, Seeger W, Savai Pullamsetti S, Schermuly RT. (2016) Notch1 signalling regulates endothelial proliferation and apoptosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 1137-1149.

# Lungenerkrankungen im Endstadium

## Wissenschaftliche Koordinatoren des Krankheitsbereichs

Prof. Dr. Dr. Axel Haverich (BREATH)

Prof. Dr. Veronika Grau (UGMLC)

## Administrative Koordinatorin des Krankheitsbereichs

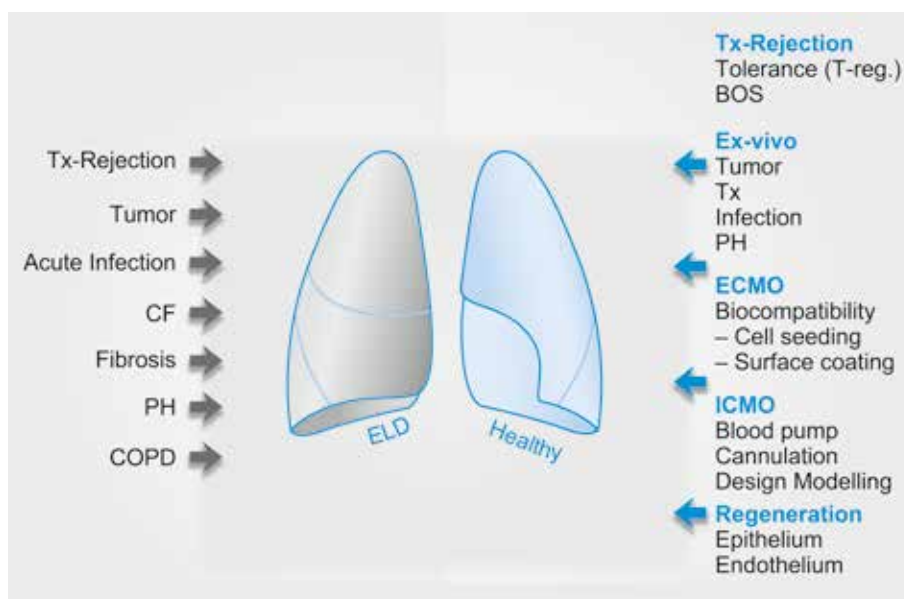
Dr. Annegret Zurawski (BREATH)

## Beteiligte DZL-Standorte

BREATH, CPC-M, UGMLC

Unterschiedliche akute und chronische Lungenleiden können letztendlich zu einer Lungenerkrankung im Endstadium (End-Stage Lung Disease = ELD) führen. Sind alle Möglichkeiten der künstlichen Beatmung ausgeschöpft, besteht unmittelbare Lebensgefahr für den Patienten. Nur zwei Behandlungsmöglichkeiten stehen in diesem Fall noch zur Verfügung: die extrakorporale Membranoxygenierung (Extracorporeal Membrane Oxygenation = ECMO) oder eine Lungentransplantation (LTx). Die ECMO-Therapie beschränkt sich jedoch derzeit auf die kurzzeitige Anwendung zur Überbrückung der Wartezeit bis zur Lungentransplantation sowie zur Unterstützung der Heilung bei akuten Lungeninfektionen (z. B. mit H1N1). Bei chronischer Lungenschädigung bleibt eine Lungentransplantation die einzige Therapie, die unter Umständen ein langfristiges Überleben sichern kann. Sie kommt jedoch nur für eine begrenzte Anzahl von Patienten in Betracht und

ist z. B. bei Lungentumoren ausgeschlossen. Das langfristige Überleben ist außerdem durch chronische Abstoßungsreaktionen stark gefährdet. Regenerative Therapien, welche die Selbstheilungskraft der Lunge unterstützen, Zelltransplantationen oder Gewebeersatz (Tissue Engineering) stehen bis heute nicht zur Verfügung. Das ELD-Forschungsprogramm zielt daher darauf ab, das Prozedere sowie die Vor- und Nachsorge bei Lungentransplantationen weiterzuentwickeln, um akute und chronische Abstoßungsreaktionen zu minimieren. Zudem soll die ECMO-Therapie soweit weiterentwickelt werden, dass ein implantierbarer Lungenersatz möglich wird. Ein weiteres Ziel ist es, Voraussetzungen für eine Regeneration von erkranktem Lungengewebe zu schaffen. An der Realisierung all dieser Ziele sind Stammzellforscher, Bioingenieure sowie Kliniker und Chirurgen mittels interdisziplinärer Forschungsansätze beteiligt.



Wichtige Ansatzpunkte und Ziele des Krankheitsbereichs „Lungenerkrankungen im Endstadium“ sind die Weiterentwicklung der Vor- und Nachsorge bei Lungentransplantationen (LTx) und der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO).

## Ziele 2016

### Grundlagenwissenschaftliches Flaggschiff-Projekt

- ▶ Generierung von patientenspezifischen, induzierten pluripotenten Stammzellen mit heterozygoter BMP2 Mutation als Modellsystem zur Identifizierung neuer Korrektor/Potentiator-Substanzen und Evaluierung als einen möglichen neuen Therapieansatz für Pulmonale Hypertonie

### Translationales Flaggschiff-Projekt

- ▶ Herstellung von bioartifiziellem Lungengewebe, re-besiedelt mit hiPS abgeleiteten Endothel- und Epithelzellen. Einsatz dieses Gewebes für Lungentransplantationen im Nagetiermodell

### Klinisches Flaggschiff-Projekt

- ▶ Maßgeschneiderte Therapie zur Optimierung der Immunosuppression nach Lungentransplantation, gesteuert durch DNA Virus Überwachung

### Arbeitspaket 1: Lungentransplantation

- ▶ Optimierung der Transplantationsergebnisse durch *ex vivo*-Perfusion von Spenderlungen, Vermeidung von akuten Abstoßungen und Entwicklung von Strategien gegen chronische Abstoßung

### Arbeitspaket 2: Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

- ▶ Verbesserung der Ergebnisse der ECMO-Therapie durch Präzisierung der Indikation und Entwicklung innovativer Techniken, die neue entzündungshemmende Konzepte zur besseren Hämokompatibilität und für eine Langzeit-Anwendungen nutzen

### Arbeitspaket 3: Regeneration

- ▶ Regeneration der erkrankten Lunge durch endogene Regeneration und Zelltherapie bis hin zum Tissue Engineering eines gesamten Organs
- ▶ Optimierung der Differenzierungsprotokolle für die Generierung von Epithelzelltypen (Atemwegsepithel) aus humanen iPS-Zellen (hiPSC)

### Arbeitspaket 4: *Ex vivo*-Lungendurchblutung (ELVP)

- ▶ Autotransplantation der Lunge nach gezielter *ex vivo*-Therapie mittels Einsatz des Organ Care System (OCS) und unter ECMO-Unterstützung des Empfängers in unterschiedlichen Modellen und bei verschiedenen Krankheitsbildern

### Arbeitspaket 5: Intrakorporale Membranoxygenierung (ICMO)

- ▶ Weiterentwicklung der Strategien und Techniken der aktuellen ECMO-Konzepte für verbesserte Blutpumpen, Oxygenatoren und Kanülierungstechniken bis hin zu einer implantierbaren künstlichen Lunge

### Arbeitspaket 6: Gesundheitsversorgung und Wirtschaftlichkeit

- ▶ Beurteilung von Kosten und Kostentreibern bei Lungentransplantation und Identifizierung von Faktoren zur Verbesserung der Abrechnungsfähigkeit

### Arbeitspaket 7: Lehre

- ▶ Vergrößerung des Leistungsumfangs einer Postgraduiertenschule für Pflegepersonal und Mediziner zur Extrakorporalen Zirkulation

## Forschungshighlight 2016

### Biofunktionalisierungsstrategien für die Biohybridlung

Patienten mit schweren Lungenerkrankungen, wie beispielsweise der Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), leiden an einer gestörten Gasaustauschfunktion der Lungen, die dazu führt, dass es zu einem verminderten Sauerstoffangebot und erhöhten Kohlendioxidgehalt im Blut kommt. Temporär lassen sich die damit verbundenen Symptome zwar medikamentös mindern, aber die derzeit einzig kurative Therapieoption stellt die Lungentransplantation dar, die jedoch nur einem äußerst selektionierten Patientengut vorbehalten ist. Im Rahmen einer akuten Verschlechterung der Lungenfunktion besteht die Möglichkeit der invasiven Beatmung des Patienten, sowie die Implantation einer sogenannten extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO), die den Gasaustausch des Patienten temporär sicherstellt.

Der Gasaustausch der ECMO erfolgt über die künstlichen Hohlfasern des Systems, wobei innen das Gas und außen das Blut für den Gastransfer entlang fließt. Dieser unabdingbare Kontakt des zirkulierenden Blutes mit den künstlichen Hohlfasern macht es zur Vermeidung von Blutgerinnung notwendig, dass die Gerinnung medikamentös bei dem Patienten reduziert wird, was wiederum ein gewisses Risikopotential an Blutungskomplikationen nach sich zieht. Trotz allem kann es bereits wenige Tage nach Beginn zu Ablagerungen von Blutbestandteilen und Blutgerinnseln auf den körperfremden Oberflächen kommen, die den Blutfluss durch das enge Membrangeflecht innerhalb des Geräts stark herabsetzen und somit dessen effektiven Gasaustausch dramatisch reduzieren. Um eine vollständige Blutverträglichkeit von körperfremden Oberflächen zu erreichen, bedient sich die Forschung der physiologischen anti-thrombogenen Eigenschaften von Endothelzellen (EC), die unsere Gefäße von innen auskleiden. Demnach werden diese EC für die Besiedlung von künstlichen Materialien in verschiedenen Bereichen angewendet, so auch in der Entwicklung der Biohybridlung, die zum einen als ‚bridge-to-transplant‘, aber auch als ‚final destination-therapy‘ als Alternative zur Lungentransplantation verwendet werden soll. Um dies zu realisieren, fokussiert sich die Arbeitsgruppe „Bioartificial lung“ auf die Biologisierung der



Abb. 1: Versuchsaufbau einer Flusskammer zur Untersuchung der Endothelzellen auf Hohlfasermembranen unter Flussbedingungen.

künstlichen, blutkontaktierenden Oberflächen, insbesondere der Hohlfasermembranen der ECMO.

In einer kürzlich publizierten Studie von Wiegmann et al. (2016) wurde hierzu die Möglichkeit der Aufbringung von EC und deren Widerstandsfähigkeit unter verschiedenen Blutflussbedingungen auf Albumin/Heparin beschichteten Hohlfasermembranen untersucht. Dabei wurde ein Besiedlungsprotokoll erarbeitet, welches die gleichmäßige Verteilung der EC auf der Membranoberfläche ermöglichte. Diese verbanden sich zu einem vitalen Zellrasen, der über die Dauer des Versuchs hinweg seinen endothelialen Phänotyp aufrecht hielt. Die molekularbiologischen Analysen der angesiedelten Zellen zeigten zudem keine Veränderung der Aktivität von Genen, die für die Auslösung der Blutgerinnung oder einer Entzündungsreaktion auf Endothelzellebene verantwortlich sind. Auch unter Blutfluss-simulierenden Bedingungen verblieb die Endothelzellschicht stabil auf den beschichteten Membranen und zeigte auf Ebene der Genexpression keinerlei Auffälligkeiten. Zudem behielten die EC ihre Fähigkeit bei, auf externe



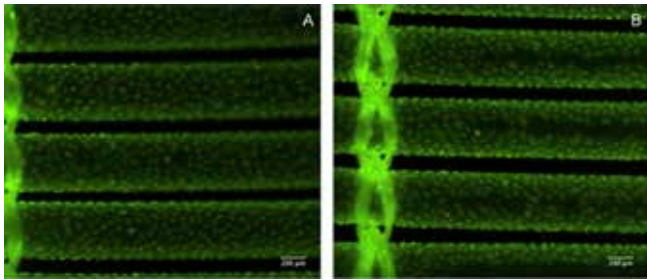


Abb. 2: Endothelzellen wurden auf Hohlfasermembranen angesiedelt und mit dem Lebensfarbstoff Calcein (grün) angefärbt. A) Lebende ECs waren nach Besiedlung gleichmäßig auf der Oberfläche der HFM verteilt und bildeten einen konfluenten Zellrasen. B) Nach 6 Stunden unter Flussbedingungen verblieben ECs auf der HFM Oberfläche.

Stimulation durch Signalmoleküle, wie z.B.  $\text{TNF}\alpha$ , zu reagieren.

In einer weiteren Arbeit von Pflaum et al. (2017) wurde darüber hinaus eine alternative Beschichtungsmöglichkeit für die Ansiedelung von EC auf Hohlfasermembranen untersucht. Hierbei wurde mittels PVCPD (pulsed vacuum cathodic arc plasma deposition) eine dünne Schicht aus Titandioxid auf Folien- oder Hohlfasermembranen aufgebracht und anschließend mit EC besiedelt. Das Beschichtungsverfahren hatte keinen schädigenden Einfluss auf die Struktur der Membran, die zudem weiterhin eine hohe Permeabilität für Sauerstoff beibehielt.

Die angesiedelten Zellen bildeten über Zell-Zell-Kontakte (VE-Cadherin) einen vitalen und intakten Zellrasen, der über Fokaladhäsionskontakte mit der von den Zellen auf der Membran abgeschiedenen Kollagen-IV-Matrix verbunden war. Die angesiedelte Endothelzellschicht war zudem in der Lage, physiologisch relevanten Flussbedingungen standzuhalten, wobei die Aktivität der entzündungsfördernden oder gerinnungsauslösenden Gene unbeeinflusst blieb. Darüberhinaus konnte durch einen „scratch-assay“, bei dem der Zellrasen vorsätzlich beschädigt wurde, die selbstheilende Eigenschaft der leben-

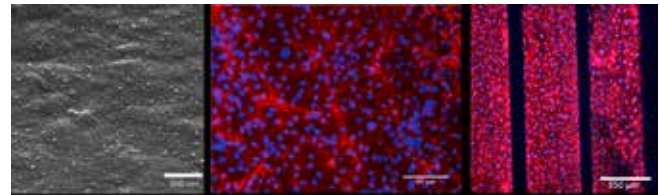


Abb. 3: Titandioxid beschichtete Gasaustauschmembranen. A) REM-Aufnahme zeigt die gleichmäßige Verteilung kleiner  $\text{TiO}_2$ -Partikel. B) Immunfluoreszenzfärbung von  $\text{TiO}_2$ -beschichteter Membran 14 Tage nach Besiedlung. ECs (Zellkerne in blau) bildeten einen konfluenten Zellrasen und waren in der Lage, eine Kollagen-IV-reiche Matrix (Kollagen-IV in rot) auf der  $\text{TiO}_2$ -Schicht zu generieren. C) Die Zell-Zell-Verbindungen der ECs innerhalb des Zellrasens auf der HFM wurden durch Anfärben von VE-Cadherin (rot) sichtbar gemacht.

den Beschichtung eindrucksvoll bestätigt werden.

Diese Ergebnisse zeigen die generelle Realisierbarkeit einer endothelialisierten Hohlfasermembran und stellen einen wichtigen Schritt in der Entwicklung der bioartificialen Lunge dar.

#### Weitere Information:

Wiegmann B, von Seggern H, Höffler K, Korossis S, Dipresa D, Pflaum M, Schmeckeber S, Seume J, Haverich A. (2016) Developing a biohybrid lung – sufficient endothelialization of poly-4-methyl-1-pentene gas exchange hollow-fibre membranes. *J Mech Behav Biomed Mater.* 60:301-11.

Pflaum M, Kuhn-Kauffeldt M, Schmeckeber S, Dipresa D, Chauhan K, Wiegmann B, Haug RJ, Schein J, Haverich A, Korossis S. (2016) Endothelialization and characterization of titanium dioxide-coated gas-exchange membranes for application in the bioartificial lung. *Acta Biomater* 2016 10.1016/j.actbio.2016.12.017.

# Lungenkrebs

## Wissenschaftliche Koordinatoren des Krankheitsbereichs

Prof. Dr. Ursula Klingmüller (TLRC)

Prof. Dr. Michael Thomas (TLRC)

## Administrative Koordinatorin des Krankheitsbereichs

Dr. Birgit Teucher (TLRC)

## Beteiligte DZL-Standorte

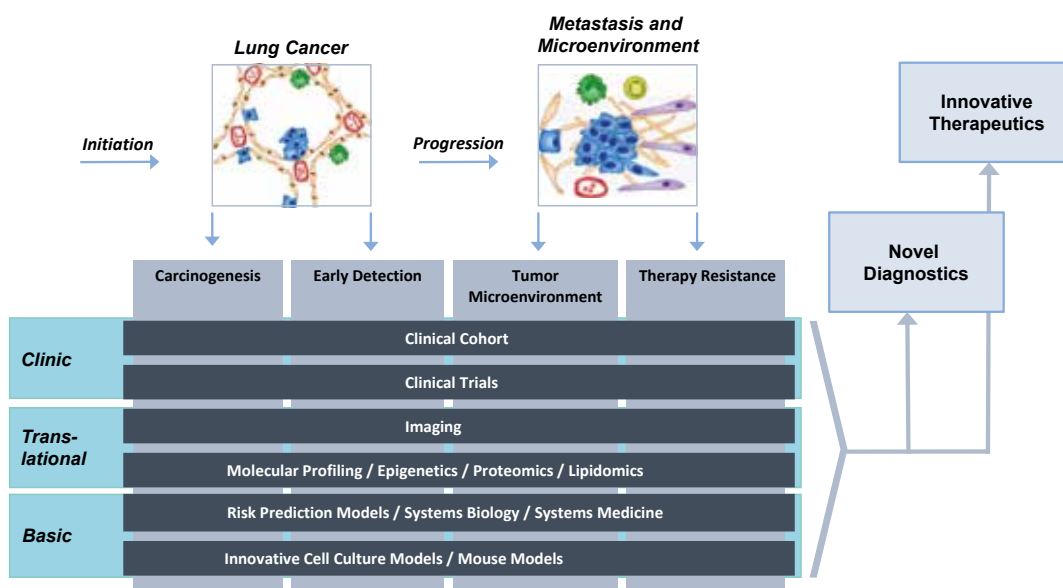
Alle

Lungenkrebs ist eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Die hohe Letalität resultiert aus der oft späten Entdeckung: 40 % aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen auf. Fortschritte in der molekularen Profilerstellung der Tumoren haben die Entwicklung zielgerichteter Therapien ermöglicht, die sich gegen spezifische molekulare Eigenschaften der Krebszellen richten. Die Immuntherapie hat einen Stellenwert als dritte wesentliche Säule der Systemtherapie gewonnen. Immun-Checkpoint-Inhibitoren enttarnen die Krebszellen und stimulieren damit die körpereigene Immunantwort gegen die entarteten Zellen. Multimodale Therapiekonzepte ermöglichen heute in der Präzisionsmedizin für jeden Patienten die Anwendung des wirksamsten Behandlungsschemas.

Aufgrund der limitierten Ansprechrate auf die zielgerichteten Therapien und Immuntherapien ist die Entschlüsselung von Mechanismen, die zur Tumorrogression beitragen, ein wichtiger Schritt zur Identifizierung von prädiktiven Markern, die ein klinisches Ansprechen anzeigen, und damit ein wichtiges Forschungsziel. Die Kontrolle dieser Biomarker im Verlauf der Therapie liefert die Information über ein Therapieversagen und ermöglicht eine frühzeitige Anpassung der Behandlungsstrategie. Der Nachweis von genetischem Tumormaterial in Blutproben (flüssige Biopsie) ermöglicht eine Tumorkontrolle in Echtzeit in einem wenig invasiven Verfahren. Zukünftige Einsatzmöglichkeiten der flüssigen Biopsie (Liquid Biopsy) in der klinischen Routine unterliegen intensiver Forschung.

Die Lungenkrebs-Forschung im DZL ist interdisziplinär und integrativ konzipiert. Bestandteil des translationalen Forschungsprogramms

ist die Früherkennung von Lungenkrebs sowie die Aufklärung von Mechanismen der Tumorevolution und Therapieresistenz auf dem Weg zu einer Biomarker-gesteuerten Präzisionsmedizin.



Das Forschungsprofil des Krankheitsbereichs „Lungenkrebs“ verknüpft in einem translationalen Ansatz die Grundlagenforschung mit der klinischen Forschung zur Etablierung neuartiger Diagnostik- und Therapieansätze.

## Ziele 2016

### Grundlagenwissenschaftliches Flaggschiff-Projekt

- ▶ Aufklärung der Mechanismen, die zur Deregulierung des Signalwegs des transformierenden Wachstumsfaktors beta (TGF) beitragen und die Resistenz gegen Lungenkrebstherapien beeinflussen. Von besonderem Interesse für die Deregulierung von TGF-beta sind das Zelloberflächenprotein BAMBI (bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor) sowie Mutationen im EGFR (epidermal growth factor receptor) und p53 Gen.

### Translationales Flaggschiff-Projekt

- ▶ Identifizierung von molekularen Mechanismen, die epigenetische Veränderungen bei Lungenkrebs verursachen. Die Ergebnisse sollen in die klinische Anwendung, insbesondere in frühe Diagnostik und die Verlaufskontrolle, transferiert werden. Es soll ein diagnostisches Panel mit atypisch methylierten Genloci bei Lungenkrebs entwickelt und validiert werden.

### Klinisches Flaggschiff-Projekt

- ▶ Das Ziel ist, die bei Patienten mit einer ALK-Treibermutation unvermeidlich eintretende Resistenz gegen die TKI (Thyrosinkinase Inhibitoren)-Behandlung zu verhindern. Dazu werden in relevanten Patienten-Kohorten die Initiierung und Mechanismen der Resistenz gegen die TKI-Therapie untersucht. Dies wird ergänzt durch Untersuchungen von molekularen Mustern der Resistenzentwicklung auf Basis von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) sowie neuen Ansätzen in der Bildgebung, um die Effektivität der Therapie so früh wie möglich nachweisen zu können. In präklinischen Modellen wird der Effekt von chromosomaler Instabilität auf eine Resistenzentwicklung untersucht.

### Arbeitspaket 1

- ▶ Aufklärung von Mechanismen, die die Karzinogenese fördern und zur Tumorentwicklung und Therapieresistenz beitragen. Die Forschungsarbeiten basieren auf hochentwickelten Zellkulturmodellen wie 3D-Kulturmodellen und präklinischen Mausmodellen für Lungenkrebs und Entzündung. Schwerpunkte der Forschung sind unter anderem die Rolle des TGF-beta-Signalwegs, die Identifizierung von Mutationen in Regulatoren der epigenetischen Muster, die zur Tumorheterogenität beitragen, sowie die Aufklärung von Mechanismen, die zu einer Resistenz gegen Chemotherapien beitragen, insbesondere

p53-Mutationen mit onkogenem Potenzial und der PI3K/AKT-Signalweg.

### Arbeitspaket 2

- ▶ Zur Identifizierung von neuen Biomarkern zur Risikoabschätzung, frühen Diagnose, Therapieresistenz und Krebsprogression werden Patientenkohorten und epidemiologische Kohorten klinisch und molekular genetisch ausführlich charakterisiert (miRNAs, ctDNA, Proteom). Die neuen Biomarker werden für Risikovorhersage-Modelle integriert, die eine Selektion von Personen mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko ermöglichen.

### Arbeitspaket 3

- ▶ Untersuchungen zur Bedeutung der Mikroumgebung des Tumors mit dem Ziel der Identifizierung neuer Angriffspunkte für interventionelle Strategien sowie der Entwicklung neuer Therapieoptionen. Hier kommen unter anderem neue Verfahren der digitalen Pathologie zur Anwendung, um die Komposition von Immunzellen im Tumor und deren Veränderungen im Verlauf erfassen zu können. Zudem werden die Mechanismen der Kommunikation zwischen verschiedenen Zelltypen (Fibroblasten, Makrophagen und Lymphozyten) und deren Rolle für die Tumorprogression untersucht. Weitere Aktivitäten konzentrieren sich auf die Bedeutung von Interleukinen (IL-6, IL-22) und TGF-beta für die Immunzellen in der Mikroumgebung des Tumors, um Therapieoptionen in Bezug auf Checkpoint-Inhibitoren, gezielte Natürliche Killerzellen und Toll-Like-Rezeptoren (TLR-9) zu optimieren.

### Arbeitspaket 4

- ▶ Das Ziel ist eine möglichst frühe aussagekräftige Beurteilung des Ansprechens auf Therapie sowie des Auftretens einer Resistenz und die Umsetzung der neuen zielgerichteten Ansätze und Verfahren in klinische proof-of-concept-Studien, um letztendlich mit individualisierten Therapieoptionen die Überlebenszeit zu verlängern. Zur Anwendung kommt das Monitoring der Wirksamkeit von Therapien mittels zirkulierender DNA (ctDNA), die molekulare Analyse der ctDNA und diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie (DWI-MRI) sowie Perfusionsanalytik zur Erfassung von sehr frühen Ereignissen des Therapieansprechens und der Resistenzentwicklung.

## Forschungshighlight 2016

### „BAMBI“ – ein mögliches neues Zielmolekül für die Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkrebses

Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (NSCLC) metastasiert oftmals früh und geht aufgrund fehlender Behandlungsmöglichkeiten mit einer hohen Sterberate der Patienten einher. Daher liegt ein Schwerpunkt des DZL-Forschungsprogramms darin, neue Ansatzpunkte für eine Therapie des NSCLC zu finden. Ein solcher könnte das körpereigene Protein TGF- $\beta$  (von engl. transforming growth factor  $\beta$ ) sein, von dem bereits bekannt ist, dass es gegensätzliche Wirkungen in verschiedenen Stadien einer Lungenkrebserkrankung hat: In der frühen Phase wird die Entwicklung von Krebszellen gehemmt, indem bösartige Zellen durch programmierten Zelltod (Apoptose) abgetötet werden. In späteren Stadien fördert der TGF- $\beta$ -Signalweg dagegen Invasivität und Metastasierung.

Im aktuellen Projekt verglichen Wissenschaftler des DZL (Standorte ARCN und TLRC) Proben von 133 Geweben fortgeschrittener Tumore mit 23 gesunden Geweben und fanden heraus, dass beim NSCLC entscheidende Moleküle des TGF- $\beta$ -Signalwegs aktiviert sind. Das bedeutet, dass TGF- $\beta$  vermehrt an seinen Rezeptor an der Zelloberfläche bindet und dadurch eine Signalkaskade im Inneren der Zelle auslöst. Auf diesem Weg wird eine ganze Reihe von Zielgenen des TGF- $\beta$ -Signalwegs aktiviert, wodurch letztlich die Metastasierungsfähigkeit der Zelle steigt. Außerdem gelang es den Forschern, ein anderes Zelloberflächenprotein zu identifizieren – das sogenannte BAMBI (*bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor*), das in Lungentumorgebilden deutlich seltener vorkam. BAMBI ist ein Pseudorezeptor, der – im Gegensatz zum funktionellen TGF- $\beta$ -Rezeptor – kein Signal in die Zelle weiterleitet (siehe Abbildung 1). Der BAMBI-Pseudorezeptor konkurriert mit dem funktionellen TGF- $\beta$ -Rezeptor I um die Bindung an den TGF- $\beta$ -Rezeptor II und bildet einen Komplex, der nicht in der Lage ist, Signale weiterzuleiten. Je weniger BAMBI-Protein sich also auf der Zelloberfläche befindet, desto mehr „krebsförderndes“ Signal wird über den funktionellen TGF- $\beta$ -Rezeptor-Komplex in die Zelle weitergeleitet. BAMBI ist somit ein negativer Regulator des TGF- $\beta$ -Signalwegs. Eine Ursache für die verminderte Bildung von BAMBI konnten die Wissenschaftler ebenfalls finden: Der Promotor des BAMBI-Gens, der dessen Ablesung

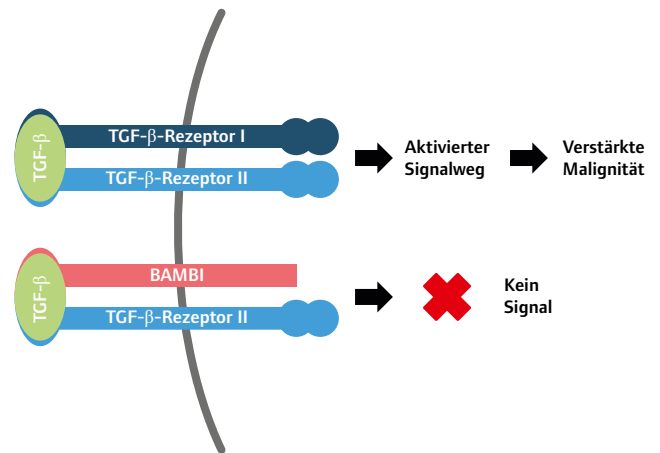


Abbildung 1: TGF- $\beta$  (grün) bindet an den funktionalen TGF- $\beta$ -Rezeptor (oben) auf der Zelloberfläche und aktiviert so den TGF- $\beta$ -Signalweg. TGF- $\beta$  kann ebenfalls an den BAMBI-Pseudorezeptor-Komplex binden (unten). Dieser aktiviert den Signalweg nicht und führt nicht zu erhöhter Malignität des Krebses.

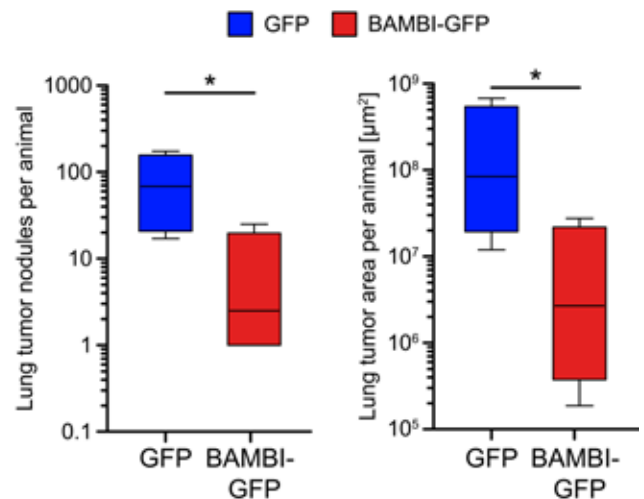


Abbildung 2: Injiziert man Mäusen Tumorzellen, in denen die Produktion von BAMBI zuvor wiederhergestellt wurde (rot), bilden sich weniger Tumore (links), deren Gesamtfläche kleiner ist (rechts), als wenn Tumorzellen ohne rekonstituiertes BAMBI injiziert werden (blau).

steuert, weist in Tumorzellen eine stärkere DNA-Methylierung auf. Hierdurch wird das Gen stillgeschaltet. Dies scheint ein Mechanismus zu sein, durch den sich der Tumor über die Aktivierung des TGF- $\beta$ -Signalwegs Vorteile verschafft.


In weiterführenden Versuchen wollten die Wissenschaftler klären, was passiert, wenn man Tumorzellen so beeinflusst, dass sie wieder BAMBI-Protein produzieren. Verlieren sie dadurch ihre bösartigen Eigenschaften? In der Tat verhalten sich die durch Einschleusung entsprechender DNA-Moleküle manipulierten Zellen weniger invasiv. Auch im Tierversuch bilden sich weniger und kleinere Tumore, wenn Mäusen Zellen injiziert wurden, in denen die Produktion von BAMBI-Protein zuvor wiederhergestellt wurde (siehe Abbildung 2).

Die Ergebnisse machen deutlich, dass die Blockierung des TGF- $\beta$ -Signalwegs möglicherweise eine neue Option zur Behandlung von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs eröffnet. Außerdem zeigen sie die Bedeutung von quantitativen, zeit-aufgelösten Untersuchungen für die Entschlüsselung von molekularen Mechanismen, die zur Krebsprogression beitragen können.

Die Resultate dieses erfolgreichen translationalen Kooperationsprojekts zwischen den DZL-Standorten ARCN und TLRC, in dem Grundlagenwissenschaftler und klinische Forscher zusammenarbeiteten, wurden in der Fachzeitschrift *Cancer Research* publiziert.

---

#### Weitere Informationen:

 Marwitz S, Depner S, Dvornikov D, Merkle R, Szczygiel M, Müller-Decker K, Lucarelli P, Wäsch M, Mairbörl H, Rabe KF, Kugler C, Vollmer E, Reck M, Scheufele S, Kröger M, Ammerpohl O, Siebert R, Goldmann T, Klingmüller U (2016) Downregulation of the TGFbeta Pseudoreceptor BAMBI in Non-Small Cell Lung Cancer Enhances TGFbeta Signaling and Invasion. *Cancer Res* 76: 3785-3801 (ARCN, TLRC)

# Plattform Biobanking und Datenmanagement

## Wissenschaftliche Koordinatoren

Prof. Dr. Andreas Günther (UGMLC)

Dr. Thomas Muley (TLRC)

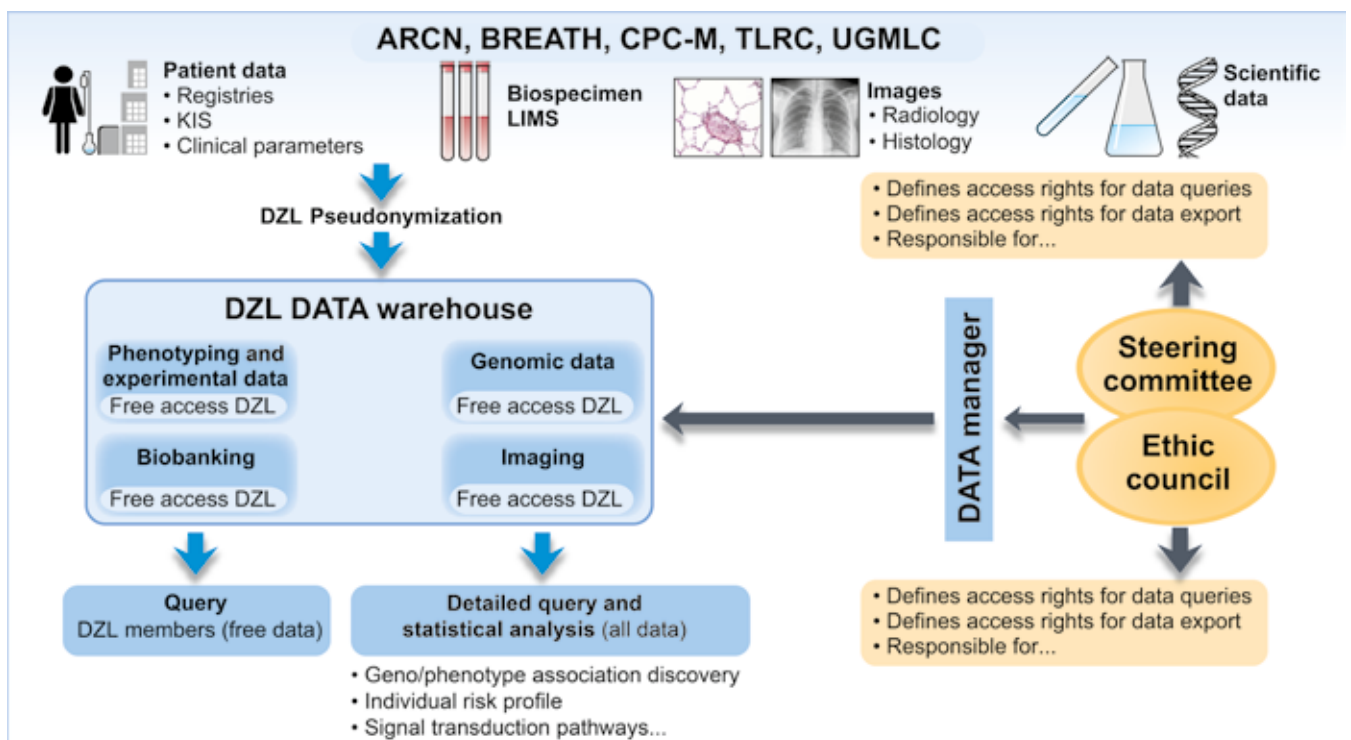
## Administrative Koordinatorinnen

Dr. Jasmin Wagner (UGMLC)

Dr. Sylvia Weißmann (UGMLC)

Das Ziel der DZL-Plattform Biobanking und Datenmanagement ist das Sammeln und die Lagerung von Biomaterialien sowie assoziierten klinischen Daten aus den verschiedenen pulmonalen Erkrankungsgebieten unter Einhaltung aller hierfür nötigen rechtlichen und ethischen Standards. Wissenschaftlern innerhalb des DZL, aber auch externen Koopera-

tionspartnern soll ein einfacher Zugriff auf diese Biomaterialien und Daten ermöglicht werden. Alle DZL-Standorte sind beteiligt, ein besonderes Interesse gilt daher der Harmonisierung der Vorgehensweisen bzgl. Qualitätskontrolle und Datenmanagement, auch innerhalb der Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung.



Kernziel der Plattform „Biobanking und Datenmanagement“ ist die Errichtung einer von DZL-Wissenschaftlern und Kooperationspartnern gespeisten und abrufbaren Daten- und Biomaterialiensammlung zu den verschiedenen pulmonalen Erkrankungsgebieten. Dadurch wird ein zentrumsweiter Austausch und eine gemeinsame Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen ermöglicht.

## Ziele 2016

### Bio(material)bank

- ▶ Vollständige Implementierung eines zentralisierten, automatisierten, pseudonymisierten Patienten- und Bioproben-Registers
- ▶ Prospektive Sammlung von Bioproben aller Arten von Patientenkohorten mit Lungenerkrankungen im Rahmen der DZL-weiten, harmonisierten Einverständniserklärung (ca. 1.000 Proben bronchoalveolärer Lavage (BAL), 5.000 Blutproben und 3.000 Gewebeproben)
- ▶ Integration und Langzeitarchivierung von Bioproben aus bereits etablierten Studien/Sammlungen
- ▶ Entwicklung und Implementierung eines Managementsystems für die Patientenzustimmung
- ▶ Ausarbeitung weiterer Standardverfahren (SOPs), um alle Vorgänge um Probenakquise und –archivierung abdecken zu können
- ▶ Beteiligung an der Entwicklung von DIN/ISO- Standards für Biobanken
- ▶ Weiterbildungsmaßnahmen für Wissenschaftler zu Biobanking-spezifischen Themen
- ▶ Herstellung von Filmen, grafischen Materialien und Präsentationen für DZL-Fortbildungsmaßnahmen (interne Website, optional auch für öffentliche Nutzung)
- ▶ Kooperation im TMF-Antrag „Entwicklung von Daten-Schnittstellen zur Nutzung des Deutschen Biobankenregisters als primären Bioproben-Katalog“
- ▶ Weitere Harmonisierung von Verfahren und Vorgehensweisen bezüglich apparativer Ausstattung und Lagerung über alle DZGs hinweg

### Datenmanagement

- ▶ Einrichtung einer DZL-weiten, zentralen Datenstruktur unter Nutzung von i2b2 als zentraler Software
- ▶ Vollständige Annotation aller klinischen Parameter aus verschiedenen lokalen Registern mit Bezug zu Lungenerkrankungen
- ▶ Weiterbildungsmaßnahmen für Wissenschaftler zur Nutzung der DZL-Datenstruktur (Grundlagen)
- ▶ Datenexport auf Anfrage wie in der Nutzungsordnung spezifiziert
- ▶ Datenexport zur Nutzung in systemmedizinischen Analysen
- ▶ Entwicklung web-basierter Formulare

## Highlight der Plattform Biobanking und Datenmanagement 2016

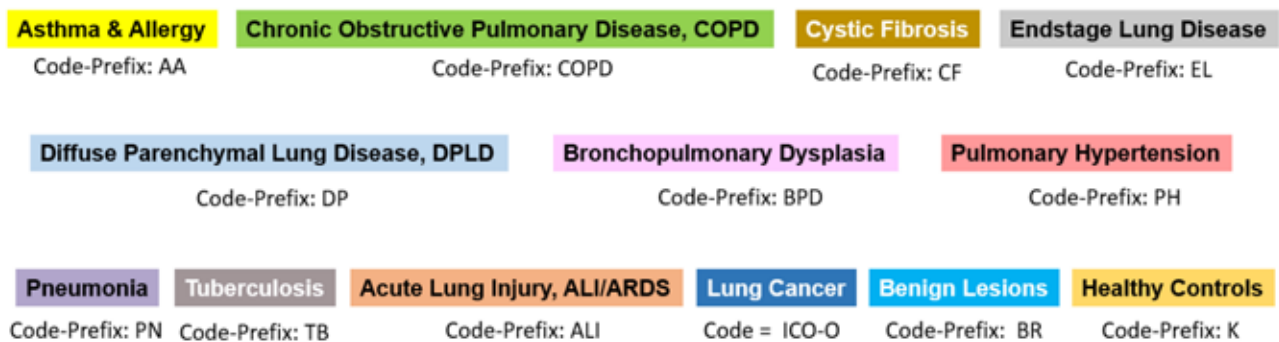
### Entwicklung und Implementierung eines harmonisierten DZL-Phänotypen und -Spezimen-Klassifikationssystems

Für viele Lungenerkrankungen sind bestehende klinische Phänotypisierungs- bzw. Klassifizierungssysteme wie beispielsweise ICD-10-Codes nur bedingt nutzbar, weil einzelne Krankheitsbilder mittels dieser nicht abgebildet werden können. Aus diesem Grund hat die DZL-Plattform Biobanking und Datenmanagement im Rahmen der DZL-standortübergreifenden Harmonisierungsbestrebungen ein eigenes Klassifikationssystem entwickelt. Dieses System ist Voraussetzung für das Zusammenführen und die gemeinsame Nutzung klinischer

Daten und Informationen bzgl. Biomaterialien im gesamten DZL über das DZL-Datwarehouse. Durch dieses System wird in Zukunft eine einfache Registrierung von Biomaterialien und eine gezielte Suche nach Biomaterialien und klinischen Daten über das DZL-Datwarehouse möglich sein.

Bei der Phänotypenliste werden die Lungenerkrankungen in 13 Hauptkategorien (Erkrankungsklassen) unterteilt, die dann hierarchisch geordnet weiter subklassifiziert werden.

#### I. 13 Main Disease Categories:



#### II. Subcategorization:

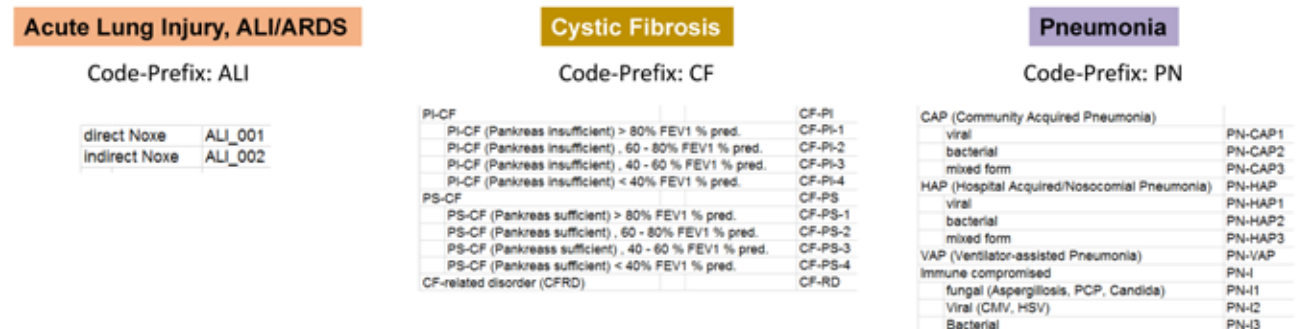


Abb 1. Phänotypenliste: 13 Hauptkategorien (Erkrankungsklassen) und Subklassifizierung am Beispiel von Acute Lung Injury/ARDS, Mukoviszidose und Pneumonie



### I. 7 Main Categories:

**Blood- Derivatives**

Code-Prefix: PH

**Swabs & Brushings**

Code-Prefix: SB-

**Lavage, Airway Aspirates, Sputum**

Code-Prefix: LAS

**Urine**

Code-Prefix: U-

**Tissue**

Code-Prefix: T-

**Cells**

Code-Prefix: C-

**Ohters**

Code-Prefix: O-

### II. Subclassification:

**Blood- Derivatives**

Code-Prefix: B-

Blood products	Code	SPREC 2.0
whole Blood	W	BLD
EDTA	WE	
Nucleic acid stabilized	WNA	
PAXgene	WNAP	PAX
Tempus Tube	WNAT	TEM
Streck Tube	WNAS	
Plasma	PL	PL1
citratd	PLC	
heparinized	PLH	
EDTA	PLE	
Protease Inhibitor	PLPI	PIX
Serum	SE	SER
Gel	SEG	
Pellet	SEP	

**Swabs & Brushings**

Code-Prefix: SB-

Sampling types	Code	SPREC 2.0
Swabs	SW	SWAB
Brushing	BRU	
Localisation	Code	SPREC 2.0
Bronchus	BRO	
Nose	NO	
Pharynx	PH	
Nasopharynx	NOPH	
Nasal Polyps	NOPO	
Rectum	REC	
Skin	SK	
Stabil./Fix.	Code	SPREC 2.0
native	FN	
Additiv	FA	ADD
Virom	FAV	
Microbiom	FAMI	

Examples	Code	SPREC 2.0
<b>Blood and Derivates</b>		
EDTA whole Blood	B-WE	
whole Blood -RNA stabilized (Tempus tube)	B-WNAT	BLD-TEM
Plasma citratd	B-PLC	
Plasma heparinized	B-PLH	
Plasma EDTA	B-PLE	
Plasma Protease inhibitor (P100) stabilized	B-PLPI	PL1-PIX
Serum	B-SE	SER

Examples	Code
<b>Swabs and Brushing</b>	
Rectoanal Mucosal Swab	SB-SW-REC-N
Pharyngeal Swab	SB-SW-PH-N
Nasopharyngeal Swab	SB-SW-NOPH-N
Nasal Swab	SB-SW-NO-N
Nasal Brushing	SB-BRU-NO-N
Nasal Polyps	SB-NOPO

Abb 2: Spezimenliste: 7 Hauptkategorien und Subklassifizierung und Codierung am Beispiel von Blutproben, Abstrichen/Bürstungen

In Abbildung 1 ist dies am Beispiel Acute Lung Injury/ARDS, Mukoviszidose und Pneumonie gezeigt. Jedem Phänotyp ist ein eindeutiger Code (z. B. PN-CAP2 für bakterielle, ambulant erworbene Pneumonie) zugeordnet. Bei der Spezimenliste (Abbildung 2) werden 7 Hauptkategorien an Probenotypen un-

terschieden, die dann nach Art der Gewinnung, Herkunft/Lokalisation und Fixierung/Stabilisierung weiter unterteilt werden. Durch die modulare Gliederung kann jedem Probenotyp ein individueller und eindeutiger Code zugewiesen werden.

# Plattform Imaging / Bildgebende Verfahren

---

## Wissenschaftliche Koordinatoren

Prof. Dr. Heinz Fehrenbach (ARCN)

Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor (TLRC)

Prof. Dr. Matthias Ochs (BREATH)

---

## Administrative Koordinatorinnen

Dr. Birgit Teucher (TLRC)

Kerstin Burmester (TLRC)

---

Ein breites Spektrum innovativer bildgebender Verfahren in Mikroskopie und Radiologie steht Wissenschaftlern heute zur Verfügung, um mehr Erkenntnisse über die Entstehung und Entwicklung von Krankheiten zu gewinnen, oder um die Wirksamkeit von Medikamenten zu prüfen und den Entwicklungsprozess neuer Medikamente zu unterstützen. Die Plattform Imaging hat das Ziel, die Verfügbarkeit verschiedener Bildgebungstechnologien innerhalb des DZL sicherzustellen und den Einsatz von Bildgebung für die Forschung zu erleichtern. „Imaging“ soll dabei als das Zusammenwirken von bildgebenden Verfahren verschiedener Modalitäten unterschiedlicher Auflösung und unterschiedlicher Größenordnung im präklinischen, translationalen und klinischen Bereich verstanden werden. Die Plattform Imaging hat sich seit Beginn der ersten Förderphase als umfassende Methodenplattform innerhalb des DZL etabliert und unterstreicht mit einem Vorschlag zu einem Disease Area übergreifenden wissenschaftlichen Projekt „GAVA – Growing and Ageing of Vessels and Airways“ (Wachstum und Alterung der Gefäße und Atemwege) die Ambition, eng mit den Vertretern der Krankheitsbereiche (Disease Areas) zusammenzuarbeiten. In 2016, dem ersten Jahr der 2. Förderphase des DZL, konzentrierten sich die Aktivitäten der Plattform Imaging auf die Koordination und Unterstützung der Entwicklung und Validierung von Imaging Biomarkern als Endpunkte in prospektiven klinischen Studien. Folgende klinische Studien konnten in 2016 in einem multizentrischen Ansatz durchgeführt bzw. auf den Weg gebracht werden:

1) Krankheitsbereich COPD: Funktionelle Bildgebung bei COPD – MR-COPD I (vormals COSYCONET Teilprojekt 7) und MR-COPD II – Verlaufskontrolle- und Prognose der COPD mittels funktioneller Bildgebung (MR-COPD II)

2) Krankheitsbereich DPLD: Attention to Infants with Respiratory Risks (AIRR Studie) – MRT-Untersuchung im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie zur Charakterisierung der

funktionellen und strukturellen pulmonalen und zerebralen Veränderungen bei Frühgeborenen mit Bronchopulmonaler Dysplasie (BPD)

3) Krankheitsbereich Lungenhochdruck: Change-MRI (CTEPH DIAGNOSIS Europe – MRI) – eine prospektive, multizentrische, vergleichende Phase-III-Diagnosestudie für einen neuen Ansatz der Darstellung von chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH)-typischen Minderdurchblutungen der Lunge

4) Krankheitsbereich Lungenkrebs: Early response capturing in the treatment of adenocarcinoma of the lung (ERT) – Sehr frühe Diffusions-MRT zum Therapiemonitoring beim Bronchialkarzinom – eine Studie zur Bewertung des prognostischen Nutzen sehr früher MRT-Messungen nach der Gabe von Chemo- und Immuntherapien bei Patienten mit Bronchialkarzinom

5) Krankheitsbereich Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS) – Randomisierte, doppel-blinde, kontrollierte Pilotstudie zur Sicherheit der hypertonen Kochsalzlösung als präventive Maßnahme bei Neugeborenen mit Mukoviszidose

Eine weitere wichtige Aufgabe der Plattform Imaging war und ist die Einrichtung und Leitung einer mit dem Datawarehouse des DZL verlinkten zentralen Bilddatenbank, der „Image Bank“. Deren Nutzung unterliegt ethischen Gesichtspunkten und orientiert sich am rechtlichen Rahmen, den Datenschutzgesetzen sowie den Vorschriften der verschiedenen DZL-Forschungsstandorte.

Das Jahr 2016 stand im Zeichen der Datenharmonisierung. Einheitliche standortübergreifende Standards für die Datenakquisition bilden die Grundlage für eine systematische standardisierte vollautomatische Quantifizierung der Bilddaten.

Der am Standort Heidelberg konzipierte Image Evaluation Service (IVA) soll die technischen Voraussetzungen für die zeitnahe Auswertung großer Mengen an Bilddaten schaffen. Die entsprechende Hardware wurde in 2016 bereitgestellt. Die Resultate der automatischen Bilddatenanalyse stehen als Referenzwerte in der Bilddatenbank zur Verfügung. Ein großer Meilenstein für die Datenintegration ist das 2016 auf den Weg

gebrachte Konzept für den sicheren Datenaustausch zwischen den DZL-Standorten und dem Image eVALuation Service. Die Kommunikation erfolgt mit einer in Heidelberg entwickelten Softwarelösung, die den Datenaustausch für die Standorte vereinfacht und dennoch sämtliche Aspekte des Datenschutzes berücksichtigt.

## Ziele 2016

### Arbeitspaket 1

- ▶ Framework
  - › Fortführung des zentralen Büros zur Projektkoordination und Kommunikation am Standort Heidelberg

### Arbeitspaket 2

- ▶ Bildgebungsbasierte Biomarker (Imaging Biomarkers)
  - › Entwicklung und Validierung bildgebungsbasierter Biomarker bzw. „Imaging Biomarker“ und Etablierung dieser in prospektiven klinischen Studien des DZL. Definition standardisierter Bildgebungsparameter als Endpunkte oder Surrogate

### Arbeitspaket 3

- ▶ Bilddatenbank (Image Bank)
  - › Inbetriebnahme der Bilddatenbank und Integration von Studiendaten unter Einhaltung datenschutzrechtlicher Vorgaben

### Arbeitspaket 4

- ▶ Bildauswertung (Image Evaluation)
  - › Beschaffung und Bereitstellung eines Systems für die Analyse von Bilddaten.

### Arbeitspaket 5

- ▶ Fortbildung
  - › Erarbeitung eines e-learning-Konzepts mit Webinaren und Online-Tutorials, um standortübergreifend den verschiedenen Arbeitsgruppen eine Fortbildung und Übung in der Anwendung standardisierter Verfahren zu ermöglichen

### Arbeitspaket 6

- ▶ Erfassung und Auswertung der Ergebnisse aus Projekten mit Bezug zu „GAVA“ (Growing and ageing of vessels and airways, „Wachstum und Alterung von Gefäßen und Atemwegen“)
  - › Identifizierung von Projekten und Studien die in Bezug zu GAVA stehen. Überprüfung und Bewertung der in diesen Projekten verwendeten bildgebenden Verfahren und bildbasierten Biomarkern (Imaging Biomarker)

## Highlight im Bereich Mikroskopie 2016

### Visualisierung von Zelldynamik in murinen und humanen Atemwegen mittels Autofluoreszenz-Multiphotonenmikroskopie

Zellen des Immunsystems sind mobil und interagieren während einer Entzündung der Atemwege mit vielen anderen Zellen im Gewebe. Um die Entzündungsreaktion zu verstehen, ist es daher notwendig, Zellen des Immunsystems über die Zeit zu verfolgen. Aktuelle Verfahren konzentrieren sich auf die Darstellung genetisch markierter Zellen in Mäusen, zeigen aber nicht das umliegende Gewebe. Ziel dieser gemeinsamen Arbeit von Wissenschaftlern aus Lübeck (ARCN) und Gießen (UGMLC) war zu untersuchen, ob sich bereits im Gewebe vorhandene Fluoreszenzfarbstoffe mittels Autofluoreszenz-Multiphotonenmikroskopie darstellen lassen, um die Bewegung von Zellen des Immunsystems über die Zeit zu verfolgen und gleichzeitig die Struktur des Gewebes darzustellen.

Mit der Methode konnte sowohl die Gewebestruktur (Abbildung 1) als auch Zellen des Immunsystems in lebenden Mäusen sowie in Gewebepreparaten von Mensch und Maus dargestellt werden. Dies erlaubt den Nachweis einer Entzündung im leben-

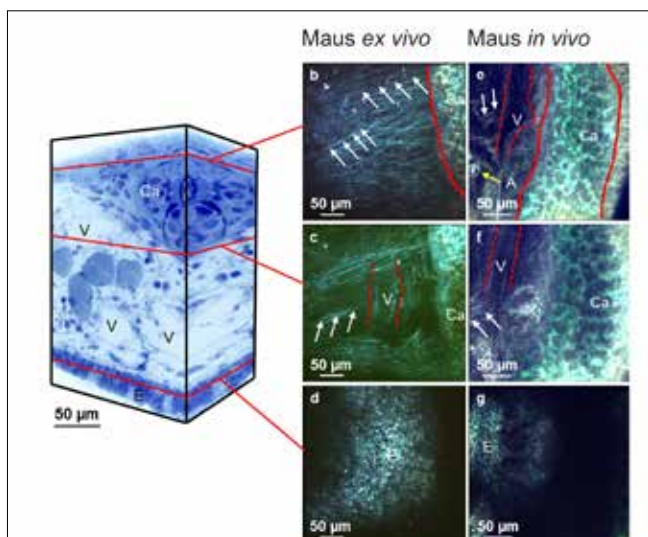


Abbildung 1: Vergleich von konventionellem histologischem Schnitt und Autofluoreszenz-Multiphotonenmikroskopie. Pfeile: Fasern, Ca: Knorpel, V: Gefäß, A: Adipozyt, E: Epithel.

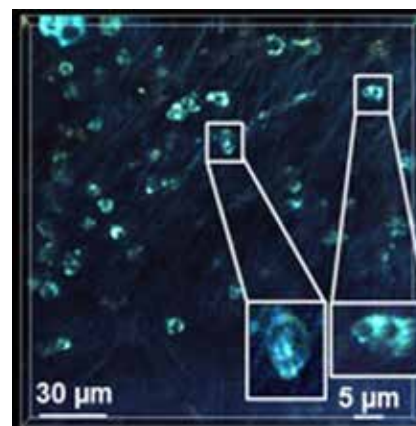



Abbildung 2: Nachweis von Granulozyten während einer allergischen Entzündung eines Atemwegs mittels Autofluoreszenz-Multiphotonenmikroskopie.

den Gewebe (Abbildung 2). Darüber hinaus war es möglich, die Dynamik von Zellen über die Zeit zu verfolgen. Durch zusätzlichen Einsatz von fluoreszenzmarkierten Antikörpern konnten Subtypen von Zellen des Immunsystems identifiziert werden. Mit diesem Ansatz

konnte eine unerwartete Interaktion zwischen neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und Allergen-aufnehmenden Zellen während einer allergischen Immunreaktion gezeigt werden. Da auf die genetische Markierung von Zellen verzichtet werden kann, ist die Untersuchung von menschlichem Material möglich. Langfristig ist auch eine Integration dieser Mikroskopietechnik in ein Endoskop denkbar, um pathologische Prozesse in Patienten nachzuweisen.

#### Weitere Informationen:

 Kretschmer S, Pieper M, Hüttmann G, Bölke T, Wollenberg B, Marsh LM, Garn H, König P. (2016) Autofluorescence multiphoton microscopy for visualization of tissue morphology and cellular dynamics in murine and human airways. Lab Invest, 96: 918-931.

## Highlight im Bereich Radiologie 2016

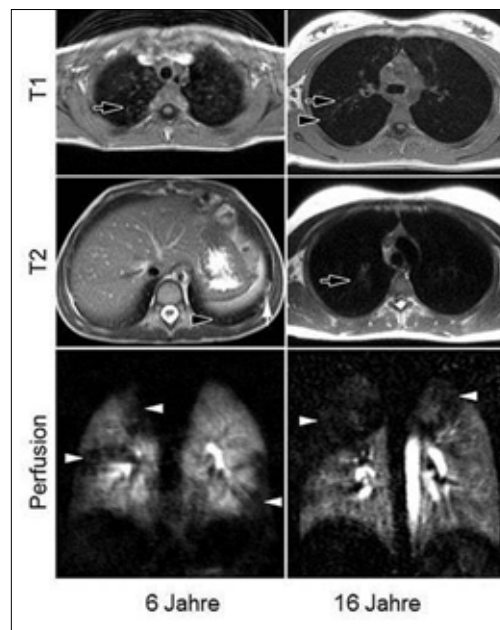
### Frühd Diagnose und Therapiekontrolle bei Mukoviszidose nicht-invasiv und ohne Röntgenstrahlen möglich

Die Messung der Lungenbelüftung (Lung Clearance Index/LCI) zeigt frühe Lungenveränderungen bei Kindern mit Mukoviszidose nahezu ebenso genau und zuverlässig an wie die Magnetresonanztomographie (MRT). Zu diesem Ergebnis ist eine Studie gekommen, die im *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* veröffentlicht wurde.

Die veröffentlichte Arbeit ist am Zentrum für Translationale Lungenforschung Heidelberg (TLRC) in enger Kooperation des Mukoviszidose-Zentrums am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und der Abteilung Translationale Pneumologie am Universitätsklinikum Heidelberg entstanden.

Im Rahmen der Studie wurde bei 97 klinisch stabilen CF-Patienten im Alter von 0,2 bis 21,1 Jahren der LCI mit einem dem Alter angepassten Gasauswaschverfahren (multiple breath washout technique (MBW)) erhoben und MRT Untersuchungen inklusive Perfusionmessungen durchgeführt. Zudem erhielt eine Untergruppe (n=26) eine Messung des LCI und eine weitere Untergruppe (n=10) eine Untersuchung im MRT während einer Exazerbation vor und nach Antibiotikatherapie. Das MRT wurde mit einem speziellen morpho-funktionellen Score ausgewertet.

Bei der MRT entdeckte Auffälligkeiten an Lungengewebe oder -durchblutung (Abbildung) spiegelten sich bei der Mehrheit der untersuchten Kinder und Jugendlichen darin wieder, dass sie das eigene Lungenvolumen häufiger als normal atmen müssen, um es komplett von einem Markergas zu befreien (erhöhte Anzahl an Lungenumsätzen).



Die morpho-funktionelle MRT zeigt die regionale Verteilung von typischen Zeichen der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose wie Bronchiektasen (schwarzer Pfeil), Mucus Plugging (schwarzer Pfeilkopf), pleurale Reaktionen (weißer Pfeil) sowie Perfusionsstörungen (weißer Pfeilkopf).

Dies ist die erste Studie, in der diese beiden Verfahren bei Patienten vom Säuglings- bis zum jungen Erwachsenenalter systematisch verglichen wurden. Die Heidelberger Wissenschaftler zeigen damit einerseits, dass der LCI mit dem gesamten Ausmaß an Auffälligkeiten sowie struktureller Atemwegserkrankung, die mittels MRT detektiert wurden, korreliert. Andererseits haben sich damit beide Methoden als sensitiv gegenüber Unterschieden im Schweregrad der Krankheit und der Wirkung von Antibiotikatherapien bei pulmonalen Exazerbationen in Kindern mit Mukoviszidose in der gesamten pädiatrischen Altersspanne erwiesen. Weiterhin ermöglicht die MRT die Detektion lokaler Heterogenitäten, einschließlich lokaler Schleimverlegungen (mucus plugging), die eine abnormale Lungenperfusion, wie sie bereits früh bei

Mukoviszidose beobachtet wird, verursacht.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass sich LCI und MRT als komplementäre, sensitive und nicht-invasive Messmethoden für die Früherkennung und die Verlaufskontrolle sowie als Endpunkte in klinischen Studien mit Kindern, die an Mukoviszidose leiden, eignen.

#### Weitere Informationen:

Stahl M, Wielpütz MO, Graeber SY, Joachim C, Sommerburg O, Kauczor H-U, Puderbach M, Eichinger M, (2016) Mall MA. Comparison of lung clearance index and magnetic resonance imaging for assessment of lung disease in children with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine*.

# Clinical Trial Board und Klinische Studien im DZL

## Wissenschaftliche Koordinatoren

Prof. Dr. Jürgen Behr (CPC-M)

Prof. Dr. H. Ardeschir Ghofrani (UGMLC)

Prof. Dr. Norbert Krug (BREATH)

Prof. Dr. Michael Thomas (TLRC)

PD Dr. Henrik Watz (ARCN)

## Administrative Koordinatorin

Dr. Annegret Zurawski (BREATH)

Das DZL stellt jedes Jahr einen Teil seines Budgets für innovative klinische Studien zur Verfügung, die auf Initiativen von DZL-Wissenschaftlern basieren („Investigator Initiated Trials“). Diese in einem kompetitiven Verfahren vergebenen Mittel ermöglichen es DZL-Wissenschaftlern (DZL-PIs), auf neueste Entwicklungen ihres Gebietes zu reagieren und solche Entwicklungen schnellstmöglich zum Wohle der Patienten weiterzuentwickeln.

Die Mittel sind als Startkapital zu verstehen, die einen schnellen Transfer neuester Erkenntnisse in „first in human“-Untersuchungen ermöglichen, bevor externes Sponsoring in Betracht gezogen oder realisiert werden kann. Seit 2012 hat es jährliche Ausschreibungen gegeben, die DZL-PIs die Bewerbung für diese Mittel ermöglichen. Die eingereichten Bewerbungen werden vom DZL-Ausschuss für klinische Studien (Clinical Trial Board) gesichtet und kompetitiv bewertet. Die finale Entscheidung über die Förderung trifft der DZL-Vorstand auf Basis der Empfehlungen des Clinical Trial Boards.

In der nebenstehenden Tabelle sind die nach diesem Prozedere ausgewählten und im Berichtsjahr laufenden klinischen Studien (Investigator Initiated Trials) aufgelistet.

Darüber hinaus sind DZL-Wissenschaftler an mehr als 250 klinischen Studien zu neuartigen diagnostischen und therapeutischen Ansätzen bei Lungenerkrankungen beteiligt. Die meisten dieser Studien werden extern finanziert.

Zudem konnten sich DZL-PIs im Jahr 2016 bereits zum zweiten Mal für gesonderte Mittel zur Finanzierung der Vorbereitung und Erstellung von Anträgen für klinische Studien be-

werben. Durch diese Maßnahme sollen DZL-PIs unterstützt werden, klinische Studien sowohl beim DZL als auch bei anderen Förderern, z.B. der DFG oder dem BMBF, zu beantragen. Im Berichtsjahr wurden neun Antragsstellungen mithilfe dieser Förderung unterstützt.



## Mit DZL-Mitteln geförderte „Investigator Initiated Trials“

Koordinierende/r Wissenschaftler	Disease Area	Beteiligte DZL-Standorte	Titel
Behr J / Günther A	Interstitielle (Diffuse Parenchymatöse) Lungenerkrankungen	alle	Exploratory efficacy and safety study of oral pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF in lung fibrosis)
Griese M	Interstitielle (Diffuse Parenchymatöse) Lungenerkrankungen	alle	Hydroxychloroquine (HCQ) in pediatric ILD (= children's interstitial lung disease; chILD)
Herold S / Lohmeyer J / Welte T	Pneumonie und Akutes Lungenversagen	BREATH, UGMLC	Promotion of host defense and alveolar barrier regeneration by inhaled GM-CSF in patients with pneumonia-associated ARDS
Heußel C	Lungenkrebs	BREATH, CPC-M, TLRC, UGMLC	Early response capturing in the treatment of adenocarcinoma
Jobst B	COPD	alle	Imaging disease progression in COPD
Kauke T / Winter H	Lungenerkrankungen im Endstadium	BREATH, CPC-M	Impact of de-novo donor-specific antibodies on short- and long-term survival following single and double lung transplantation
Kreuter M / Vogelmeier C / Herth F	COPD	TLRC, UGMLC	Exploring efficacy of periodontal treatment on systemic inflammation and for prevention of exacerbations in patients with COPD: A multi-center, prospective, randomized, controlled, parallel-group pilot study
Mall M	Cystische Fibrose	alle	Randomized, double-blind, controlled pilot study on the safety of hypertonic saline as a preventative inhalation therapy in newborn patients with cystic fibrosis (PRESIS)
Seeger W / Ghofrani A / Gall H	Pulmonale Hypertonie	BREATH, UGMLC	Influence of specific PAH medication on right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension
Thomas M / Huber R	Lungenkrebs	ARCN, CPC-M, TLRC	Comprehensive characterization of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) by integrated clinical and molecular analysis
Tümmler B	Cystische Fibrose	BREATH, TLRC, UGMLC	Orkambifacts – Intestinal current measurements (ICM) to evaluate the activation of mutant CFTR in treated with lumacaftor in combination with ivacaftor.
Vogel-Claussen J	Radiologie/ Pulmonale Hypertonie	BREATH, CPC, UGMLC, TLRC	Change-MRI – Phase III diagnostic trial to demonstrate that functional lung MRI can replace VQ-SPECT in a diagnostic strategy for patients with suspected CTEPH.
Vogelmeier C	COPD	ARCN, BREATH, UGMLC	Clinical study to investigate safety, tolerability, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple doses of the human GATA-3-specific DNAzyme solution SB010 in patients with moderate to severe COPD – A randomised, double-blind, parallel, multicentre, phase IIa pilot study
Voswinckel R / Vogelmeier C	COPD	ARCN, UGMLC	Clinical validation of the iNOS-EMAPII axis as biomarkers, predictors and novel targets in COPD
Zabel P / Herth F / König I / Rabe K / Welte T	COPD	ARCN, BREATH, TLRC	Evaluation of non-invasive pursed-lip breathing ventilation in advanced COPD

# Technologietransfer-Konsortium des DZL

## Vorsitzende

Dr. Christian Stein (Geschäftsführer, Ascenion GmbH)

Dr. Peter Stumpf (Geschäftsführer, TransMIT GmbH)

## Administrative Koordinatoren

Dr. Annegret Zurawski (BREATH)

## Wissenschaftlicher Berater

Prof. Dr. Werner Seeger (DZL-Vorstandsvorsitzender)

Um eine systematische und effektive Nutzung der Forschungsergebnisse zu gewährleisten, gründete das DZL im Jahr 2013 das Technologietransfer-Konsortium. Das Konsortium besteht aus Repräsentanten der Technologietransfer-Organisationen aller DZL-Partnereinrichtungen sowie Vertretern von Seiten des DZL wie Prof. Dr. Werner Seeger (Vorstandsvorsitzender des DZL), der als wissenschaftlicher Berater fungiert, und Dr. Annegret Zurawski, Koordinatorin des DZL-Standortes BREATH (Hannover).

Das Konsortium bietet DZL-Mitgliedern u. a. folgende Leistungen an:

- Abstract-Screening vor DZL-Treffen
- Abstract-Screening-„Hotline“ zur Anfrage bei Bedarf
- Überprüfung der Inhalte von Verwertungsvereinbarungen
- Target-Beratung und Beratung zur Vorbereitung der Wissenschaftler auf wissenschaftliche Begutachtungen durch die BfArM, um potenzielle Verfahrensfehler im Vorfeld zu vermeiden

Zum Technologietransfer-Konsortium des DZL gehören die folgenden Institutionen:



Das Technologietransfer-Konsortium des DZL sichtet alle eingereichten Abstract-Beiträge für das DZL-Jahrestreffen 2016 und identifizierte dabei einige, deren Inhalte mögli-

cherweise eine patentrelevante Verwertung nach sich ziehen könnten.



# Zusammenarbeit, Kooperationen und Netzwerke des DZL

Im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL) arbeiten mehr als 230 Wissenschaftler und ihre Arbeitsgruppen aus derzeit insgesamt 28 universitären und nicht-universitären Forschungseinrichtungen sowie Kliniken an fünf deutschen Standorten zusammen. Daher ist ein intensiver Austausch sowohl der DZL-Forscher zwischen den Standorten als auch des gesamten Verbunds mit externen Partnern von hoher Bedeutung, um sich dem gemeinsamen Ziel, Lungenerkrankungen zu erforschen und zu bekämpfen, bestmöglich zu widmen. Neben wöchentlichen Telefonkonferenzen und zahlreichen regelmäßigen Treffen der Arbeitsgruppen, Gremien und administrativen Einheiten sind zwei große, jährlich stattfindende **DZL-Tagungen** besonders hervorzuheben: Das Jahrestreffen, bei welchem das gesamte DZL einschließlich zahlreicher Nachwuchswissenschaftler zusammenkommt, um sich über den Stand der Projekte auszutauschen, und das hochrangig besetzte Internationale Symposium des DZL, das den Austausch mit internationalen Arbeitsgruppen unterstützt.

Mehr als 430 Wissenschaftler und Kliniker kamen am 1. und 2. Februar 2016 beim **5. DZL-Jahrestreffen** in Hannover zusammen und starteten nach erfolgreicher Wiederbegutachtung gemeinsam in die 2. Förderperiode des Zentrums. Zugleich war es das meistbesuchte Treffen der letzten Jahre seit dem Kick-off-Meeting 2012 in der Nähe von Frankfurt/Main, worin sich auch das enorme Wachstum des DZL und die gestiegene Bedeutung des Verbunds widerspiegeln. Begrüßt wurden auf dem Jahrestreffen die Vertreter des Netzwerks COSYCONET (German COPD and Systemic Consequences – Comorbidities Network), das mit Start der neuen Förderphase als assoziierter Partner im DZL verankert ist. Mit den Vorstellungen der Strategien der Krankheitsbereiche und Plattformen, Highlight-Vorträgen von Nachwuchswissenschaftlern aus den einzelnen Forschungsbereichen sowie der Präsentation von rund 230 Einzelarbeiten in moderierten Postersessions und -rundgängen ergaben sich zahlreiche und intensive Möglichkeiten des wissenschaftlichen Austauschs und der Kontaktpflege. In einem vorhergehenden Screening konnten Mitglieder des DZL-Technologietransferkonsortiums aus allen eingegangenen Beiträgen zudem 20 Abstracts mit patentrelevanten Inhalten identifizieren. Die angereisten Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats standen dem Direktorium mit

Ihrem Rat bzgl. der Ergebnisse der Begutachtung und hinsichtlich der Planungen für die zweite Förderperiode zur Seite. Bereits am Vortag des Jahrestreffens wurde den Teilnehmern des **DZL-Mentoring-Programmes „Careers in Respiratory Medicine“** ein spannender Workshop zu Grundlagen, Methoden und Übungen zum Thema „Gesprächsführung“ angeboten. Im Anschluss kamen sie bei einem Get-Together mit den Mentoren zusammen, um sich über ihre Projekte auszutauschen. Am zweiten Tag trafen sich die zahlreichen Arbeitsgruppen, um die laufenden Projekte, das Feedback der Gutachter und die Pläne für die nächste Förderperiode zu diskutieren. Teilnehmer der Plattform Biobanking & Datenmanagement nutzten zudem die Gelegenheit, um sich vor Ort ein Bild von der „Hannover Unified Biobank“ am Clinical Research Center Hannover zu machen.

Lungenforscher aus aller Welt trafen sich zum **5. Internationalen Symposium des DZL** am 16. und 17. Juni in Hamburg. Das diesjährige Symposium stand unter dem Motto „Networks in Lung Research“. Gemeinsam mit den Deutschen Zentren für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) und Infektionsforschung (DZIF) sowie dem Exzellenzcluster „Inflammation at Interfaces“ loteten die Teilnehmer Grenzbereiche ihrer Disziplinen aus. Renommierte internationale und nationale Sprecher stellten etwa 150 Ärzten und Wissenschaftlern den Stand der Fachgebiete dar. Zudem hatten Nachwuchswissenschaftler die Gelegenheit, ihre Projekte in Form von Kurzvorträgen oder Postern zu präsentieren.

Darüber hinaus fanden zahlreiche weitere Veranstaltungen mit DZL-Beteiligung an den Standorten des Zentrums statt.

Das Deutsche Zentrum für Lungenforschung hat sich seit seiner Gründung an mehreren Netzwerken zur Erforschung verschiedener Lungenerkrankungen beteiligt und ist mit weiteren Organisationen assoziiert, die zur Realisierung der Forschungsvorhaben beitragen. Die Erweiterung und der Ausbau der **Partnerschaften in den Bereichen Wissenschaft und Forschung, Nachwuchsförderung, Patienteninformation und -interessen, Klinische Studien, Industrie und Aufklärungsarbeit** werden auch weiterhin aktiv verfolgt. Zahlreiche **Kooperationen auf nationaler und internationaler Ebene**

stärken die Stellung des DZL als herausragende Institution und größtes deutsches Forschungsnetzwerk im Bereich der Lungenforschung.

Das DZL kooperiert eng mit dem am Helmholtz Zentrum München ansässigen **Lungeninformationsdienst (LID)** und unterstützt das Angebot allgemeinverständlich aufbereiteter Information aus Forschung und Klinik rund um Lungenerkrankungen. Die Wissenschaftler und Ärzte der DZL-Standorte übernehmen für die redaktionellen Beiträge des LID und individuelle Patientenfragen an den LID eine beratende Funktion. Neben seiner Online-Plattform organisiert der Lungeninformationsdienst auch Veranstaltungen, wie beispielsweise Patientenforen zu speziellen Themen. Gemeinsam mit dem DZL richtete der Lungeninformationsdienst auch im Jahr 2016 Patientenforen an verschiedenen Standorten des Zentrums aus.

So lud das DZL gemeinsam mit dem LID beispielsweise am 4. Juni zum **15. Patientenforum Lunge** nach Gießen ein.

Hochkarätige Referenten informierten Patienten und Angehörige einen halben Tag lang über den aktuellen Stand des Wissens rund um chronische Lungenerkrankungen. Mit knapp 100 Teilnehmern war die Veranstaltung am Universitätsklinikum Gießen und Marburg ausgebucht. Im Anschluss an die Veranstaltung tauschten sich das DZL und der LID mit Vertretern von Patientenorganisationen bei einem Runden Tisch dazu aus, wie man die gemeinsamen Anliegen im Bereich Lunge stärker voranbringen und Interessen von Patienten intensiver involvieren kann.

Seit September 2016 bieten das DZL und der LID außerdem Patienten, Angehörigen und der interessierten Öffentlichkeit eine **Übersicht zu aktuellen von DZL-Wissenschaftlern betriebenen klinischen Studien** an. Im internetbasierten Verzeichnis auf den LID-Webseiten werden Ziele, Aufnahmekriterien, Dauer und Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden der jeweiligen Studie allgemeinverständlich dargestellt. Interessierte Patienten können über das Angebot direkt Kontakt zu den Studienzentren aufnehmen und somit einen



5. DZL-Jahrestreffen in Hannover

erleichterten Zugang zu klinischen Studien erhalten. Das Angebot des neuen Studienverzeichnisses wird laufend aktualisiert und erweitert.

Besonders erfreulich und wichtig zur Verstärkung der Repräsentanz von Patienteninteressen im DZL war die erfolgreiche Berufung von **Dr. Pippa Powell**, Managerin der Europäischen Lungenstiftung (ELF – European Lung Foundation), in den wissenschaftlichen Beirat des DZL. Die ELF verfolgt als Gründung der Europäischen Atemwegsgesellschaft (ERS – European Respiratory Society) das Ziel, Patienten, die Öffentlichkeit und pneumologische Fachangestellte zusammenzubringen, um einen positiven Beitrag zur Lungen- und Atemwegsmmedizin zu leisten.

Bereits seit Gründung des DZL besteht eine enge Zusammenarbeit mit dem Netzwerk **COSYCONET (German COPD and SYstemic consequences – COMorbidities NETwork)** durch Wissenschaftler, die beiden Einrichtungen angehören. An dem deutschlandweiten Register für die Lungenerkrankung COPD,

der weltweit vierthäufigsten Todesursache, sind 31 Studienzentren beteiligt. Im Rahmen der Kohortenstudie COSYCONET wird eine Langzeitbeobachtung an mehr als 2.700 COPD-Patienten durchgeführt. Die Untersuchungen sollen neue Daten zur Entwicklung der Erkrankung, ihrem Schweregrad und ihren Begleiterkrankungen liefern. COSYCONET verfügt über eine Biobank, eine Bilddatenbank sowie phänotypische Daten, die als Grundlage für die verschiedenen Teilprojekte dienen. Mit Jahresbeginn 2016 wurde COSYCONET als assoziierter Partner in das DZL integriert.

Seit Anfang des Jahres 2013 ist das **CAPNETZ (German Competence Network for Community Acquired Pneumonia)** assoziierter Partner des DZL. Das Kompetenznetzwerk hat sich zum Ziel gesetzt, neue Erkenntnisse zur Entstehung und zum Verlauf der ambulant erworbenen Pneumonie (Community Acquired Pneumonia = CAP) zu gewinnen, verbesserte diagnostische Standards und Therapien zu entwickeln sowie Aufklärung und Prävention zu stärken. Die ambulant erworbene Lungentzündung stellt noch immer eine poten-



ziell lebensbedrohliche Erkrankung dar und ist in Deutschland die sechsthäufigste Todesursache. Mit der europaweit größten, über 10.000 an CAP erkrankten Patienten umfassenden, epidemiologischen Studie und der weltweit umfangreichsten Datenbank zur ambulant erworbenen Pneumonie hat das DZL auf diesem Gebiet einen starken Partner gewonnen. Das DZL hat sein Netzwerk darüber hinaus mit Wissenschaftlern bzw. Studienzentren im europäischen Raum ausgedehnt. So ist zum Beispiel CAPNETZ an PREPARE (Platform foR European Preparedness Against (Re-)emerging Epidemics), einem von der Europäischen Union geförderten Programm zur Erforschung von Infektionen mit epidemischem Potenzial, beteiligt.

**Register und Patientenkohorten** sind für die translationale Forschung des DZL von großer und weiterhin zunehmender Bedeutung. Große Kohorten und Register werden durch assoziierte Institutionen ins DZL eingebracht. Beispielsweise beteiligt sich das DZL zusammen mit CAPNETZ seit dem Jahr 2015 am Aufbau des Bronchiektasen-Registers **PROGNOSIS (The Prospective German Non-CF-Bronchiectasis Registry)** und der pädiatrischen CAP-Kohorte **Ped-CAPNETZ**. PROGNOSIS ist außerdem Teil des EU-geförderten, europäischen Registers **EMBARC (European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration)** und seit Jahreswechsel 2016/17 assoziierter Partner des DZL. Zudem sind Wissenschaftler des DZL aktiv in viele weitere Register und Kohorten involviert, so z. B. in das Register zur pulmonalen Hypertonie **COMPERA (Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension)** oder in die **Nationale Gesundheitsstudie (NAKO)**.

Die im Jahr 2014 gestartete **Nationale Gesundheitsstudie (NAKO)** ist die bisher größte deutsche Bevölkerungsstudie zur Erforschung von Volkskrankheiten. Das DZL war seit Beginn über Wissenschaftler aus den eigenen Reihen mit der Nationalen Gesundheitsstudie verbunden und hat zwischenzeitlich eine assoziierte Partnerschaft geschlossen. In Kooperation werden Projekte zur Prävalenz von Lungengesundheit und Lungenerkrankungen sowie weitere Forschungsvorhaben verfolgt.

Auch die langjährige Kooperation von DZL-Forschern mit **PROGRESS (Pneumonia Research Network on Genetic**

**Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis)** wurde mit dem Jahreswechsel 2016/17 durch die Aufnahme des Netzwerkes als assoziierter Partner formalisiert. Erforscht werden die genetischen Grundlagen für die Krankheitsentstehung und die Widerstandsfähigkeit gegenüber der ambulant erworbenen Lungenentzündung. Im Mittelpunkt der Forschung steht dabei die Frage, welche Faktoren beeinflussen, ob eine Lungenentzündung einen unkomplizierten oder einen schweren Verlauf – bis hin zu einem septischen Schock – nimmt.

Bereits seit 2015 besteht mit dem an der LungenClinic Grosshansdorf ansässigen **Pneumologischen Forschungsinstitut (Pulmonary Research Institute, PRI)** eine assoziierte Partnerschaft. Das PRI verfügt über ein umfassendes Spektrum an Methoden zur Untersuchung funktioneller Veränderungen und entzündlicher Vorgänge der Lunge. Kohortenprojekte im Bereich der COPD und des Asthma bronchiale werden ebenso durchgeführt wie klinische Studien der Phasen I-IV im Bereich der Pneumologie mit dem Fokus auf COPD, Asthma bronchiale sowie seltenerer Krankheitsbilder. Die bereits langjährige enge Kooperation mit der LungenClinic Grosshansdorf sowie dem DZL wird seitdem durch diese neue Partnerschaft intensiviert.

Seit dem Start des DZL ist die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)** ein wichtiger strategischer Partner des Zentrums. Kooperationen, u. a. auf dem Gebiet der Förderung von Nachwuchs-Lungenwissenschaftlern und -medizinerinnen sowie im Bereich des Austausches mit Patientenorganisationen, werden weiter verstärkt. Das DZL veröffentlicht zudem regelmäßig seine „Mitteilungsseiten“ in der Fachzeitschrift „Pneumologie“, die Organ der DGP, des DZL und des DZK (Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose) ist. Auf dem Jahreskongress der DGP ist das Deutsche Zentrum für Lungenforschung regelmäßig mit einem Infostand und Vorträgen vertreten. Vorstandsmitglieder und Wissenschaftler des DZL hatten und haben darüber hinaus zentrale Positionen in der DGP inne und tragen so zur Förderung gemeinsamer Aktivitäten bei. So hat beispielsweise DZL-Vorstandsmitglied Prof. Dr. Klaus K. Rabe (Großhansdorf/Kiel) derzeit das Amt des DGP-Präsidenten inne.

Die **Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)** fördert die Forschung, die Vernetzung und den Austausch von Wissenschaftlern und Klinikern sowie die Verbreitung neuer Erkenntnisse im Bereich der Lungenheilkunde im Kindes- und Jugendalter. Damit ist die GPP ein wichtiger Partner auf dem Gebiet der pädiatrischen Pneumologie. Die GPP organisiert regelmäßig wissenschaftliche Symposien und Workshops, bei denen Forschungsinhalte des DZL integriert sind. DZL-Forscher haben zudem Schlüsselpositionen in der GPP inne und engagieren sich in den wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der Fachgesellschaft. So wird der wissenschaftliche Austausch zwischen der GPP und dem DZL gefördert.

Seit 2013 ist das DZL volles Mitglied der **Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V. (TMF)**, der Dachorganisation für die medizinische Verbundforschung in Deutschland. Insbesondere in den Bereichen Biobanking und beim Aufbau eines Zentralen Datenmanagements kooperiert das DZL eng mit der TMF. Vor

allem auf dem Gebiet des Biobanking findet ein regelmäßiger und intensiver Austausch mit den Biobank- und IT-Verantwortlichen der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung sowie dem German Biobank Node (GBN, Deutscher Biobanken-Knoten) statt.

Das **Robert Koch-Institut (RKI)** ist die zentrale Einrichtung der Bundesregierung auf dem Gebiet der anwendungs- und maßnahmenorientierten biomedizinischen Forschung. Es besitzt eine einzigartige populationsbasierte Datenbank für nichtübertragbare sowie übertragbare Lungenerkrankungen. Eine assoziierte Partnerschaft mit dem RKI wurde im März 2017 vereinbart. Die Expertise des DZL kann so auf dem wichtigen Gebiet der Epidemiologie wesentlich verstärkt werden. Die Nutzung RKI-relevanter Daten wird v. a. in den Bereichen Asthma und Allergien, COPD, Lungenentzündung und Akute Lungenschädigung sowie Lungenkrebs zur DZL-Forschung beitragen. Eine Zusammenarbeit ist darüber hinaus in verschiedenen Pilotprojekten zu Infektionen angedacht.





„15. Patientenforum Lunge“ in Gießen Juni 2016

Das DZL unterstützt zudem verschiedene **Kampagnen gegen das Rauchen**. Eine dieser ist die Initiative Aufklärung gegen Tabak e. V. (AGT), die sich Jugendlichen widmet. Medizinstudierende von rund 30 Fakultäten Deutschlands, Österreichs und der Schweiz klären dabei pro Jahr ehrenamtlich mehr als 20.000 Schüler der 6. bis 8. Klassen über die Gefahren des Tabakrauchens auf und setzen sich in Schulen für rauchfreie Klassen ein. Neben den Studierenden sind auch Dozenten, Ärzte und Professoren an dem Projekt beteiligt. Der DZL-Vorstandsvorsitzende und weitere DZL-Forscher sind Mitglieder im Wissenschaftlichen Beirat der Initiative. Wie bereits im Jahr 2014 wurde die Initiative durch die Bundeskanzlerin im Jahr 2017 erneut im Rahmen des Wettbewerbs „startsocial“ als eines der sieben herausragendsten ehrenamtlichen Projekte in Deutschland ausgezeichnet.

Das DZL trägt zusammen mit den anderen **Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG)** zu einer deutschland-

weiten Vernetzung in der medizinischen Forschung bei. Die DZG profitieren vom regelmäßigen Austausch zu gemeinsamen strategischen, infrastrukturellen und wissenschaftlichen Themen auf den verschiedensten Arbeitsebenen. Zum Wohle der Patienten können so Synergieeffekte besser genutzt und geschaffen werden, wo sich beispielsweise Themenfelder der Lungen-, Krebs, Infektions-, oder Herzkreislaufforschung wie im Falle des Lungenkrebses, der COPD, der Pneumonie oder der Pulmonalen Hypertonie überschneiden. Gemeinsames Anliegen der DZG ist die kontinuierliche Präsenz zur Information von Entscheidungsträgern und der breiten Öffentlichkeit. So waren die DZG erstmals mit einem gemeinsamen Auftritt bei der **Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)** im April 2016 und mit einem Workshop zum Thema „Data Warehouse-Systeme als Basis für personalisierte Medizin“ auf dem **World Health Summit** im Oktober 2016 vertreten. Eine besondere Bereicherung des Workshops war der Redebeitrag von Herrn **Professor Dr. Hans-Ulrich Pro-**

**kosch**, den das DZL zur Verstärkung der Expertise Bioinformatik auch als neues Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat willkommen heißen durfte.

Die **European Respiratory Society (ERS)** ist als eine der größten und bedeutendsten Gesellschaften auf dem Feld der Atemwegsmedizin ein wichtiger Partner des DZL. Die Verbundenheit zeigt sich zum Beispiel in der Berufung von Professor Dr. Tobias Welte zum Vice President der ERS im September 2016 oder dem bereits im Jahr 2014 ausgeübten Kongressvorsitz durch DZL-Wissenschaftler beim ERS International Congress 2014 in München. Das DZL ist regelmäßig mit einem Infostand und Vorträgen von DZL-Wissenschaftlern beim Jahreskongress der European Respiratory Society (ERS) – so auch im Jahr 2016 in London – vertreten. Der ERS-Kongress ist das größte Zusammentreffen von Atemwegsforschern und -klinikern der Welt.

Das DZL hat sich im Jahr 2016 an zahlreichen weiteren Tagungen und wissenschaftlichen Konferenzen mit Beiträgen und wissenschaftlicher Expertise beteiligt, so zum Beispiel an der ersten Welt-Bronchiektasen-Konferenz im Juli 2016 in Hannover sowie an der 19. Mukoviszidose-Tagung im November 2016 in Würzburg.

Darüber hinaus bestehen zahlreiche weitere strategische Partnerschaften der einzelnen DZL-Standorte mit **internationalen Partnern aus den Bereichen Wissenschaft und Wirtschaft**. So konnte die Expertise im Bereich Industriekontakte durch die Zusage von **Professor Dr. Stephen Rennard** zu seiner Berufung in den Internationalen Wissenschaftlichen Beirat des DZL verstärkt werden.

DZL-Wissenschaftler sind aktuell an über 250 **klinischen Studien** beteiligt. Von diesen werden insbesondere zulassungsorientierte klinische Studien von **Partnern aus der Industrie** betrieben und unterstützt. Sponsoren solcher Studien sind unter anderem AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly and Company, GlaxoSmithKline, Hoffmann-La Roche oder Novartis / Novartis Pharmaceuticals.

# Nachwuchsförderung und Chancengleichheit

Die Ausbildung und Karriereförderung junger Lungenwissenschaftler hat im DZL hohe Priorität. Es bietet verschiedene Möglichkeiten, die aufstrebende Nachwuchsforscher unterstützen: Graduierten- und Nachwuchsförderungsprogramme sowie spezielle Lungenschulen, ein DZL-Mentoring-Programm, Positionen als Nachwuchsgruppenleiter, Stipendien in Kooperation mit anderen großen Lungeninstitutionen, Postersessions zum Vorstellen eigener Projekte, Workshops und Auszeichnungen wie beispielsweise Posterpreise auf den DZL-Veranstaltungen.

## Nachwuchsförderung in standortspezifischen Programmen

Alle DZL-Standorte bieten Graduierten- bzw. Nachwuchsförderprogramme mit Schwerpunkten im Bereich Lungenforschung:

### *DZL-Standort Kiel, Lübeck, Großhansdorf und Borstel (ARCN)*

- Borstel Biomedical Research School (BBRS)
- Clinical Scientist Training der Universität zu Lübeck
- Graduiertenzentren der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und der Universität zu Lübeck
- Graduiertenprogramme, die aus der DFG-Exzellenzinitiative hervorgegangen sind
- Junior Research Cluster „Chronoflammation – Circadian gated neutrophil inflammation“ der Universität zu Lübeck

### *DZL-Standort Hannover (BREATH)*

- Hannover Biomedical Research School (HBRS)
- HBRS Structured Medical Doctors' Program (StrucMed Program)
- Ina-Pichlmayer Mentoring-Programm der Medizinischen Hochschule Hannover für weibliche Nachwuchswissenschaftler auf dem Weg zur Habilitation
- Lower Saxony International Summer Academy (LISA)
- Vierteljährliche DZL-BREATH-Kolloquien

### *DZL-Standort München (CPC-M)*

- CPC-Research School „Lung Biology and Disease“
- Else Kröner-Forschungskollegien „Seltene Erkrankungen des Immunsystems“ und „Immuntherapie zur Behandlung von Krebserkrankungen“
- European Respiratory Society (ERS) Summer School
- European network for translational research in children's and adult interstitial lung disease (CA COST Action CA16125)
- Helmholtz Graduate School Environmental Health (HELE- NA)
- Helmholtz Mentoring Programm „Taking the Lead“
- Internationales Doktorandenprogramm „i-Target: Immunotargeting of Cancer“
- Life Science Campus Netzwerk München
- Master of Business Research (PhD Program), Munich School of Management an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)
- Munich Medical Research School (MMRS)
- Oncology Winter School der LMU
- Promotionsstudium „Molekulare und klinisch-translazionale Medizin“ (FöFoLe) des Klinikums der Universität München
- Trainingnetzwerk IMMUTRAIN (HORIZON 2020 ITN)

### *DZL-Standort Heidelberg (TLRC)*

- Hartmut Hoffmann-Berling International Graduate School of Molecular and Cellular Biology (HBIGS)
- Forschungsprojekte in TLRC-Laboren
- Monatliche TLRC-Forschungsseminare

### *DZL-Standort Gießen, Marburg, Bad Nauheim (UGMLC)*

- International Max Planck Research School for Heart and Lung Research (IMPRS-HLR)
- Molecular Biology and Medicine of the Lung Program (MB-ML-Programm)
- UGMLC School



## DZL-Mentoring-Programm

Das DZL-Mentoring-Programm „Careers in Respiratory Medicine“ unterstützt hochmotivierte Nachwuchswissenschaftler und Kliniker im Bereich der Lungenbiologie und -medizin bei ihrer Karriereplanung, um sie für Führungspositionen zu qualifizieren. Das Programm wurde 2014 initiiert und offiziell Anfang 2015 im Rahmen des DZL-Jahrestreffens in Hamburg gestartet. Den mittlerweile mehr als 20 Mentees steht jeweils ein individuell ausgewählter Mentor zur Seite. Ergänzt wird das Programm durch Workshops und Softskill-Kurse, u. a. in den Bereichen Projekt-/Wissenschaftsmanagement, Kommunikation/Konfliktmanagement, Führung und soziale Kompetenz. Im Rahmen des DZL-Jahrestreffens Anfang 2016 in Hannover hatten die Mentees beispielsweise die Möglichkeit, an einem Workshop zum Thema Gesprächsführung teilzunehmen. Im Anschluss kamen sie bei einer Netzwerkveranstaltung mit den Mentoren zusammen, um sich über ihre Karriereentwicklung und konkrete Forschungsprojekte auszutauschen. Neben den bisherigen DZL-Mentoren konnten zudem weitere renommierte DZL-Wissenschaftler als Mentoren gewonnen werden, um das Programm in den folgenden Jahren zu verstärken. Wegen des großen Erfolgs des Programms wurde mit Jahreswechsel 2016/17 eine erneute Ausschreibungsrunde gestartet.

## Chancengleichheit

Maßnahmen zur Sicherstellung der Chancengleichheit werden in enger Zusammenarbeit mit den entsprechenden Gremien an den jeweiligen Institutionen der DZL-Standorte durchgeführt. Dabei werden u. a. im Rahmen von Gleichstellungsprogrammen der teilnehmenden Universitäten vorzugsweise weibliche Forscher auf jeder Ebene – vom Trainee bis zum wissenschaftlichen Beirat – angeworben. Es ist ein großes Anliegen des DZL, den Anteil weiblicher DZL-Mitarbeiter – insbesondere in den Führungspositionen – zu erhöhen. Seit Gründung des DZL konnte der Anteil weiblicher „Principal Investigators“ (PIs) stetig, zuletzt von 14 % im Jahr 2011 auf 23 % in 2016, erhöht werden. Im Jahr 2016 lag der Anteil an Frauen am gesamten durch DZL-Mittel finanzierten Personal bei 68 %.

# Das DZL in der Öffentlichkeit

Die breite Öffentlichkeit, Entscheidungsträger, Patienten und andere Zielgruppen über das Thema Lungenkrankheiten und -gesundheit zu informieren, ist ein wichtiges Anliegen des DZL. Trotz steigender Erkrankungszahlen werden Lungenkrankheiten in der Bevölkerung im Vergleich zu anderen Volkskrankheiten noch immer unzureichend wahrgenommen.

Im Bereich Öffentlichkeitsarbeit engagiert sich das DZL unter anderem mit eigenen wissenschaftlichen Symposien, seiner Präsenz auf nationalen und internationalen Kongressen,



Printangeboten wie Broschüren, Flyern und Jahresberichten, durch seine Internetpräsenz ([www.dzl.de](http://www.dzl.de)), einen Newsletter sowie durch kooperative Aktivitäten mit dem Lungeninformationsdienst, u. a. im Rahmen von Veranstaltungen für Patienten. Ende 2016 begannen darüber hinaus die Aktivitäten zum 5-jährigen Jubiläum des DZL.

Mehrfach jährlich veröffentlicht das DZL zudem aktuelle Forschungsergebnisse, Veranstaltungshinweise, Personalien und weiteres rund um das Zentrum in seinen „Mitteilungsseiten“ im Fachjournal „Pneumologie“, so auch 2016.

Mit zahlreichen News rund um die DZL-Lungenforschung und vielen weiteren Informationen zum Hintergrund und zur Struktur des DZL konnte das Informationsangebot auch im Jahr 2016 auf den DZL-Internetseiten weiter ausgebaut werden. Die spezielle Homepagekategorie „New this week in

PubMed“ zeigt wöchentlich die neuesten Publikationen von DZL-Wissenschaftlern. Der Forschungsverbund stellt sich zudem in einem kurzen Filmportrait, das auf der Homepage und über YouTube verfügbar ist, vor.

Der umfassende DZL-Jahresbericht 2015 erschien 2016 erneut als englische und als deutsche Ausgabe. Neben Leistungen und Highlights des Jahres 2015 stellt der Bericht zahlreiche Erfolge des DZL seit seiner Gründung dar. Darüber hinaus erschienen diverse Veröffentlichungen von bzw. mit DZL-Forschern in Fachmagazinen und Pressebeiträgen.

Das DZL richtet gemeinsam mit den anderen Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) Veranstaltungen wie eine jährliche Session beim Kongress „World Health Summit“ aus, um verschiedene Zielgruppen für seine Anliegen zu sensibilisieren und auf seine Aktivitäten aufmerksam zu machen.

## Das DZL auf Fachkongressen

Im Jahr 2016 war das DZL auf mehreren großen Fachkongressen vertreten. Mit einem Infostand, zahlreichen Preisträgern und Vorträgen von Wissenschaftlern aus den eigenen Reihen zeigte das DZL im März 2016 starke Präsenz beim 57. Kon-



Die ERS-(Past-)Präsidenten Prof. Dr. J. Vestbo (2. v. li) und Prof. Dr. G. Joos (li) am DZL Stand mit Dr. A. Zurawski (DZL) und S. Baumgarten (DZL) auf dem ERS-Kongress 2016 in London

gress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP). Der DGP-Kongress, der dieses Mal unter dem Motto „Innovative Pneumologie“ in Leipzig stattfand, stellt das größte wissenschaftliche Forum im Bereich der Pneumologie im deutschsprachigen Raum dar. In seiner Rede zur Kongresseröffnung würdigte auch der damalige DGP-Präsident Professor Dr. Berhold Jany die Grundlagenforschung und die translationale Forschung des DZL als immensen Gewinn für die Pneumologie.

Auf nationaler Ebene war das DZL darüber hinaus erstmals mit einer gemeinsamen Messepräsenz der DZG auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) im April 2016 vertreten. Das DZL übernahm im Rahmen dieses Kongresses außerdem die Schirmherrschaft für ein Symposium zum Thema „Individualisierte Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen“.

Beim ERS (European Respiratory Society) International Congress in London im September 2016 war das Deutsche Zentrum für Lungenforschung u. a. mit Preisträgern, Vortragenden und Vortragsvorsitzen präsent. Im Kongressbereich „World Village“ informierte das DZL gemeinsam mit anderen professionellen Fachverbänden aus aller Welt über seine Aktivitäten und empfing die ERS-(Past-)Präsidenten Professor Dr. Jørgen Vestbo und Professor Dr. Guy Joos am eigenen Stand. Die Präsenz des DZL an diesem mit mehr als 22.600 Teilnehmern aus über 120 Ländern weltweit größten Lungenkongress trägt maßgeblich dazu bei, das DZL und seine Forschungstätigkeiten national und international noch sichtbarer zu machen.

Darüber hinaus hat sich das DZL im Jahr 2016 an zahlreichen weiteren Tagungen und Fachkongressen mit Beiträgen und wissenschaftlicher Expertise beteiligt, so z. B. an der ersten



5. Internationales DZL-Symposium im Juni 2016 in Hamburg

Welt-Bronchiektasen-Konferenz im Juli 2016 in Hannover sowie an der 19. Mukoviszidose-Tagung im November 2016 in Würzburg.

## DZL-Tagungen für die wissenschaftliche Community

Auch in Zeiten moderner Medien bleibt der persönliche Austausch zwischen den Wissenschaftlern der zahlreichen DZL-Partnerinstitute aus verschiedenen Standorten Deutschlands unerlässlich. Die wichtigste und größte Zusammenkunft ist das DZL-Jahrestreffen, das abwechselnd an allen Standorten des Zentrums stattfindet. Am 1. und 2. Februar 2016 diskutierten mehr als 430 Wissenschaftler, Kliniker und Nachwuchsforscher Projektergebnisse, Strategien und Forschungsziele beim 5. DZL-Jahrestreffen in Hannover. Die Arbeitsgruppen der Krankheitsbereiche und Plattformen nutzen



5. DZL-Jahrestreffen im Februar 2016 in Hannover

zudem die Gelegenheit zum gegenseitigen Austausch und für intensive Beratungen.

Um Lungenerkrankungen effektiver erforschen und therapieren zu können, ist es unerlässlich, sich auch über die Ländergrenzen hinweg auszutauschen. Dazu trägt das jährlich stattfindende Internationale DZL-Symposium bei. Das 5. Internationale DZL-Symposium im Juni 2016 in Hamburg brachte rund 150 hochkarätige Forscher und Kliniker aus aller Welt zusammen. Unter dem Motto „Networks in Lung Research“ widmete sich die Konferenz unter anderem der Epidemiologie, welche sowohl die Bereiche Kardiologie, Infektiologie als auch Pneumologie betrifft. Erstmals in Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) und dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) sowie dem Exzellenzcluster „Inflammation at Interfaces“ veranstaltet, wurden die Grenzbereiche der Disziplinen ausgelotet.

Darüber hinaus fanden im Jahr 2015 zahlreiche weitere nationale und internationale wissenschaftliche Veranstaltungen mit Vorsitz des DZL sowie mit DZL-Beteiligung an den Standorten des Forschungsverbunds statt.

## Gemeinsam stark für die Gesundheitsforschung – DZG-Veranstaltungen

Neben dem bereits erwähnten gemeinsamen Auftritt bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin im April 2016 zeigten die Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung erneut auch auf dem World Health Summit im Oktober 2016 Präsenz. Unter dem diesjährigem Vorsitz des DZL organisierte die Gemeinschaft einen Workshop zu dem Thema „Data Warehouse-Systeme als Basis für personalisierte Medizin“. Dort stellte u. a. Professor Dr. Roland Eils, Projektleiter im DZL und im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), den Stand der Data Warehouse-Systeme bei den DZG vor. Der Leiter des Bereichs Theoretische Bionformatik am Deutschen Krebsforschungszentrum sprach dabei über die künftig zu bewältigenden Herausforderungen auf dem Weg zu einem potentiellen gemeinsamen Data Warehouse-System aller DZG. In einer Diskussionsrunde arbeiteten die Teilnehmer heraus, wie durch gemeinsame Initiativen wichtige Fortschritte im Bereich der personalisierten Medizin erreicht werden können.

## Patienten im Fokus

In seiner strategischen Ausrichtung rückt das DZL die Belange und Interessen der Patienten in seiner zweiten Förderphase verstärkt in den Fokus. Dabei ist der Lungeninformationsdienst (LID) seit Gründung des DZL ein professioneller und zuverlässiger Partner zur direkten und allgemeinverständlichen Information von Patienten. Im Laufe des Jahres veranstalteten das DZL und der LID sechs Foren speziell für Patienten und Angehörige mit jeweils über 100 Teilnehmern an den DZL-Standorten:

- 16. Januar 2016 (Hannover): Patientenseminar „Lungenfibrose“
- 27. Februar 2016 (Heidelberg): Symposium des Mukoviszidose-Zentrums Heidelberg für Patienten und Angehörige
- 12. März 2016 (Hannover): Forum Lunge „Bronchiektasen“ in Hannover
- 04. Juni 2016 (Gießen): Forum Lunge „Chronische Lungenerkrankungen – Behandeln, Forschen, Heilen“
- 06. Oktober 2016 (Heidelberg): Patiententag zum Thema „Hilfe bei interstitiellen und seltenen Lungenerkrankungen“
- 07. Dezember 2016 (München): Forum Lunge „Chronisch lungenerkrank – Was kann ich selbst tun?“

Einen weiteren wichtigen Bestandteil des ausgebauten Kontakts mit Patienten(-vertretern) bilden die seit 2016 durchgeführten Runden Tische des DZL, die einen direkten Austausch zu gemeinsamen Anliegen im Bereich der Lungenforschung ermöglichen. Zur Verstärkung der Repräsentanz von Patienteninteressen im DZL konnte darüber hinaus Dr. Pippa Powell, Managerin der Europäischen Lungenstiftung (ELF – European Lung Foundation), in den wissenschaftlichen Beirat des DZL berufen werden. Die ELF verfolgt seit Gründung der Europä-



Patientenforum in Gießen im Juni 2016

ischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (European Respiratory Society, ERS) das Ziel, Patienten, die Öffentlichkeit und die im Fachbereich Tätigen zusammenzubringen, um einen positiven Beitrag zur Pneumologie zu leisten.

Seit September 2016 bieten das DZL und der LID außerdem eine Online-Übersicht zu aktuellen von DZL-Wissenschaftlern betriebenen klinischen Studien an. Im internetbasierten Verzeichnis auf den LID-Webseiten werden Ziele, Aufnahmekriterien, Dauer und Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden der jeweiligen Studie allgemeinverständlich dargestellt. Interessierte Patienten können über das Angebot direkt Kontakt zu den Studienzentren aufnehmen und somit einen erleichterten Zugang zu klinischen Studien erhalten. Das Angebot des neuen Studienverzeichnisses wird laufend aktualisiert und erweitert.

## Lungeninformationsdienst

Der Lungeninformationsdienst (LID) mit Sitz am Helmholtz Zentrum München ist ein wichtiger Bestandteil des DZL.



Der LID bietet auf seinem Online-Portal [www.lungeninformationsdienst.de](http://www.lungeninformationsdienst.de) neue For-

schungsergebnisse und Patienteninformationen allgemeinverständlich für die Öffentlichkeit an.

### Schwerpunktt Themen auf dem Online-Portal des Lungeninformationsdienstes 2016:

- Lunge und Atmung (Januar)
- Unterschiede Asthma – COPD (Februar)
- Lungenvolumenreduktion (März)
- Lungentransplantation (April)
- Bronchiektasen (Mai)
- Lungenfibrose (Juni)
- E-Zigaretten (Juli)
- Diagnose von Lungenerkrankungen (August)
- Sarkoidose (September)
- Atemwegsinfekte (Oktober)
- Bewegung und Sport (November)
- Klinische Studien (Dezember)

Wesentliche Grundlage für diese Nachrichten sind Publikationen zu patientenrelevanten Themen in bekannten Fachjour-



Der Lungeninformationsdienst beim „Symposium Lunge“ in Hattingen

nen, darunter ein wachsender Anteil mit DZL-Autorenschaft. Auf großes Interesse stoßen auch Interviews und Videos von den Patientenforen – im Jahr 2016 unter anderen mit Prof. Dr. Jürgen Behr, Prof. Dr. Werner Seeger, Prof. Dr. Andreas Günther, Dr. Stefan Kuhnert und Prof. Dr. Jürgen Lohmeyer. Neben den rein wissenschaftlichen Inhalten erhalten Patienten im Online-Portal auch aktuelle Informationen über patientenrelevante Veranstaltungen, Empfehlungen zu neu erschienener Patientenliteratur und Ankündigungen von interessanten TV- und Radiobeiträgen.

Von 2011 bis 2016 hat der Lungeninformationsdienst mehr als 600 News-Beiträge auf seiner Homepage veröffentlicht. Darüber hinaus bietet der LID einen monatlichen Newsletter an. Die bereits erwähnte Veranstaltungsreihe „Patientenforum Lunge“, die eine breite Spanne verschiedener Lungenerkrankungen thematisiert, ist ein weiterer wichtiger Teil des Lungeninformationsdienstes. Der LID beteiligte sich 2016 außerdem mit Informationsständen an weiteren Veranstaltungen wie dem „Symposium Lunge“ in Hattingen und dem „Tag der Transplantation“ in München. Darüber hinaus veranstalteten LID und DZL einen Runden Tisch mit Vertreterinnen und Vertretern von Patientenorganisationen, um diese möglichst direkt einzubeziehen und Feedback zu erhalten.

Seit 2016 ist der Lungeninformationsdienst auch in den sozialen Medien aktiv. Er hat ein eigenes Facebook-Profil und veröffentlicht Aktuelles aus der Forschung zudem mehrfach pro Woche über den Nachrichtendienst Twitter. Über die ebenfalls 2016 entwickelte Nachrichten-App für mobile Endgeräte laden durchschnittlich 400 Besucher pro Monat Nachrichten herunter.

# DZL-Höhepunkte des Jahres 2016

## JANUAR

### Neuer Partner: COSYCONET

Das Netzwerk COSYCONET (German COPD and Systemic Consequences - Comorbidities Network), ein deutschlandweites Register für die Lungenerkrankung COPD, wird assoziierter Partner im DZL.

### Rauchen behindert Immunsystem

DZL-Wissenschaftler zeigten erstmals, dass Zigarettenrauch den Schutzmechanismus des Immunsystems entscheidend behindert und Lungen von COPD-Patienten geringere Mengen an Immunoproteasom aufweisen. Die potentielle Verwendung als Biomarker wird geprüft.

## FEBRUAR

### 5. DZL-Jahrestreffen in Hannover

Über 430 Wissenschaftler, Mediziner, Nachwuchsforscher und Mitarbeiter der DZL-Standorte kamen am 1. und 2. Februar 2016 beim 5. internen Jahrestreffen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung in Hannover zusammen und starteten nach erfolgreicher Wiederbegutachtung gemeinsam in die 2. Förderperiode des Zentrums.



## MÄRZ

### Zahlreiche Forschungspreise für DZL-Wissenschaftler beim DGP-Kongress

Mit zahlreichen Preisträgern, Vorträgen von Wissenschaftlern, einem Infostand

und einem Beitrag in der DGP-Pressekonferenz war das DZL beim 57. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) im März 2016 in Leipzig präsent. DGP-Präsident Prof. Dr. Berthold Jany lobte die Forschungsleistungen des DZL.



## APRIL

### DZL mit den DZG beim Internisten-Kongress

Im April 2016 präsentierten sich die DZG gemeinsam mit Infostand und weiteren Vorträgen erstmals auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) in Mannheim.

### DZL-Forscherin in Deutschen Ethikrat berufen

Die DZL-Wissenschaftlerin Prof. Dr. Ursula Klingmüller wurde vom Präsidenten des Deutschen Bundestages in den Deutschen Ethikrat berufen.



## MAI

### Neues Zielmolekül für die Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkrebses entdeckt

DZL-Wissenschaftler fanden heraus, dass die Blockierung des TGF- $\beta$ -Signalwegs durch die vermehrte Produktion des neu entdeckten Proteins „BAMBI“ eine neue Option zur Behandlung von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs ist.

## JUNI

### Internationales DZL-Symposium in Hamburg

Lungenforscher aus aller Welt kamen beim 5. Internationalen DZL-Symposium „Networks in Lung Research“ am 16. und 17. Juni in Hamburg zusammen, um gemeinsam mit Vertretern des DZHK, des DZIF und des Exzellenzclusters „Inflammation at Interfaces“ ausgewählte Aspekte aus Grundlagen-, translationaler und klinischer Forschung zu diskutieren.



### Patienten im Fokus des DZL

DZL und der Lungeninformationsdienst luden zum 15. „Patientenforum Lunge“ nach Gießen ein. Im Anschluss tauschten sich beide mit Patientenorganisationen bei einem Runden Tisch dazu aus, wie man gemeinsame Anliegen im Bereich Lunge stärker voranbringen und Patienteninteressen intensiver involvieren kann.

**JULI**

**Mechanismus entschlüsselt: Schutz vor Asthma und Allergien**

DZL-Wissenschaftler fanden heraus, dass die Bakterien-RNA entscheidend zum Schutz vor Allergien und Asthma beiträgt. Sie forschen daran, Vorbeugungs- und Behandlungsansätze für beide Krankheiten zu entwickeln.

**Erste Welt-Bronchiektasen-Konferenz**

Im Juli 2016 richteten Vertreter des DZL und des deutschen Bronchiektasen-Registers PROGNOSIS die „1st World Bronchiectasis Conference“ in Hannover aus.

**AUGUST**

**Fortschritte bei Mukoviszidose-Behandlung**

DZL-Forscher fanden bei einem ersten systematischen Vergleich heraus, dass frühe Lungenveränderungen bei Kindern mit Mukoviszidose durch die Messung der Lungenbelüftung (Lung Clearance Index) nahezu ebenso genau und zuverlässig angezeigt werden können wie durch die Magnetresonanztomographie (MRT) – beides sind strahlenfreie Verfahren.



**SEPTEMBER**

**DZL beim weltweit größten Lungenkongress in London**

Das DZL präsentierte sich erneut beim Internationalen Kongress der European Respiratory Society (ERS) mit eigenem Infostand und Vorträgen. Die DZL-Wissenschaftlerin Dr. Soni Savai-Pullamsetti erhielt eine hochkarätige Auszeichnung für Nachwuchsforschung, und DZL-Vorstandsmitglied Prof. Dr. Tobias Welte wurde im Rahmen der Konferenz zum Vize-Präsidenten der ERS gewählt.



**CF-Neugeborenen-Screening bundesweit eingesetzt**

Das Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose, das DZL-Forscher mit vorbereitet hatten, wurde deutschlandweit eingeführt.

**Studienplattform gestartet**

Eine Übersicht für Patienten und weitere Interessenten zu aktuellen klinischen Studien des DZL ging online an den Start.

**OKTOBER**

**DZG beim World Health Summit in Berlin**

Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung veranstalteten auf dem World Health Summit eine Diskussionsrunde zum Thema „Data Warehouse-Systeme als Basis für personalisierte Medizin“ und eruierten mit internationalen Vertretern, wie durch

gemeinsame Initiativen wichtige Fortschritte im Bereich der personalisierten Medizin erreicht werden können

**Verbesserte Therapiemöglichkeit bei fortgeschrittenem Lungenkrebs**

Eine klinische Studie mit DZL-Erstautorchaft zeigte, dass eine Immuntherapie mit dem Antikörper Pembrolizumab die Therapiechancen bei Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs deutlich verbessern kann.

**NOVEMBER**

**Jubiläum: 5 Jahre DZL**

Im November 2011 ist das DZL als Verein gegründet worden. Das DZL startet seine Aktionen im Rahmen des Jubiläumsjahres.



**Allergisches Asthma: Grundlegender Krankheitsmechanismus gefunden**

DZL-Wissenschaftler entdeckten im Tiermodell einen grundlegenden Krankheitsmechanismus bei allergischem Asthma bronchiale und eine neue mögliche Behandlungsstrategie.

**DEZEMBER**

**Neuer Mechanismus bei COPD entdeckt**

DZL-Wissenschaftler zeigten: Bei einer COPD wird vermehrt das Molekül Wnt5a produziert, was verantwortlich dafür ist, dass die Strukturen der Lunge nicht mehr heilen können.

# Ausgewählte Preise und Auszeichnungen

Preisträger	Preis / Auszeichnung
<b>Dr. Thomas Bahmer</b> Großhansdorf (Nachwuchswissenschaftler)	Forschungspreis der Patienten-Selbsthilfeorganisation Lungenfibrose e. V.
<b>Dr. Sabine Bartel</b> München, Borstel (Nachwuchswissenschaftlerin)	Doktorandenpreis der Deutschen Lungenstiftung e. V. für eine herausragende Arbeit auf dem Gebiet der experimentellen Forschung
<b>Nicola Benjamin</b> Heidelberg (Nachwuchswissenschaftlerin)	Forschungspreis der René Baumgart-Stiftung des „pulmonale hypertonie e. V.“ (geteilter Preis)
<b>PD Dr. Anna-Maria Dittrich</b> Hannover	Johannes Wenner-Forschungspreis der Deutschen Lungenstiftung und der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
<b>Prof. Dr. Birgit Ertl-Wagner</b> München	Marie-Curie-Ring der Deutschen Röntgengesellschaft e. V.
<b>Dr. Ilona Elisabeth Kammerl</b> München (Nachwuchswissenschaftlerin)	DGP*-Forschungspreis 2016 für eine herausragende Arbeit auf dem Gebiet der Grundlagenforschung
<b>Prof. Dr. Ursula Klingmüller</b> Heidelberg	Berufung in den Deutschen Ethikrat
<b>Dr. Nikolaus Kneidinger / Dr. Teresa Kauke</b> München	Georg Heberer Award 2016 der Ludwig-Maximilians-Universität München (geteilter Preis)
<b>Dr. Rajkumar Savai</b> Bad Nauheim/Gießen	Dr.-Herbert-Stolzenberg-Preis der Justus-Liebig-Universität
<b>Dr. Soni Savai-Pullamsetti</b> Bad Nauheim/Gießen	Romain Pauwels Research Award der ERS**
<b>PD Dr. Olaf Sommerburg</b> Heidelberg	Adolf-Windorfer Preis des Mukoviszidose e. V. für herausragende Arbeit auf dem Gebiet der Erforschung und Therapie der Mukoviszidose
<b>Dr. Benjamin Waschki</b> Großhansdorf (Nachwuchswissenschaftler)	DGP*-Forschungspreis 2016 für eine herausragende Arbeit auf dem Gebiet der klinischen Forschung
<b>Prof. Dr. Tobias Welte</b> Hannover	Wahl zum Vice President der ERS**

(in alphabetischer Reihenfolge, \* DGP – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.,

\*\* ERS – European Respiratory Society)



# Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung

Das zentrale Anliegen des Rahmenprogramms Gesundheitsforschung der deutschen Bundesregierung ist es, komplexe, häufig vorkommende Krankheiten zu bekämpfen, die in zunehmendem Maße in der Bevölkerung auftreten. Um optimale Bedingungen zur Erreichung dieses Ziels zu schaffen, hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) ins Leben gerufen. Diese Zentren wurden als Langzeitpartnerschaften zwischen ebenbürtigen Mitgliedern – Universitäten mit Universitätskliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen – aufgestellt.

Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung nutzen bereits bestehende Kompetenzen und tragen so in signifikantem Maße dazu bei, Wissenslücken zu schließen und die Prävention, Diagnose und Behandlung von Krankheiten zu verbessern. Das Ziel ist, möglichst wirksame Therapien für Patienten zu entwickeln. Die Forschungspolitik der Zentren betont die enge Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung aller Partner, welche sich an den Indikationen und Bedürfnissen der Patienten orientiert. Diese enge Vernetzung und Erweiterung existierender Forschungsstrukturen ermöglicht einen schnelleren Transfer von

Forschungsergebnissen in den klinischen Alltag (translationale Forschung). Langfristig wird die strategische Zusammenarbeit führender Forscher in den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung die internationale Wettbewerbsfähigkeit des Forschungsstandorts Deutschland verbessern. Damit wird das Land attraktiver für junge Forscher aus Deutschland und der ganzen Welt.

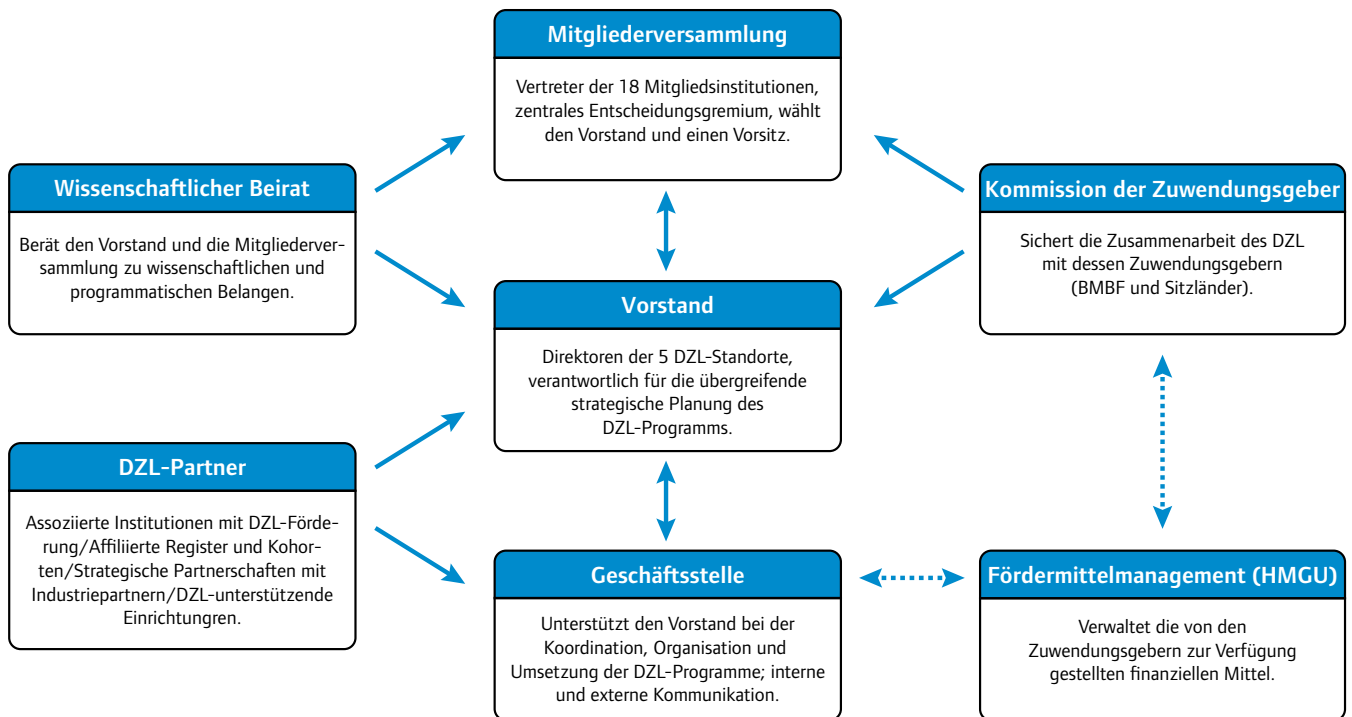
Im Jahr 2009 wurden das Deutsche Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) gegründet. 2011 sind vier weitere Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung hinzugekommen: Das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) und das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL).

Die sechs deutschen Zentren kooperieren miteinander, um ihre Erkenntnisse zu teilen, Synergien zu nutzen und die Mission des Rahmenprogramms Gesundheitsforschung der Bundesregierung voranzubringen.



DZG-Sprecher und -Vertreter bei einem Parlamentarischen Abend in Berlin.

# Struktur des DZL



ARCN	BREATH	CPC-M	TLRC	UGMLC	5 weitere national organisierte oder außerhalb der DZL-Standorte ansässige assoziierte Partner
4 Mitgliedsinstitutionen + 3 assoziierte Partner	3 Mitgliedsinstitutionen + 1 assoziierter Partner	3 Mitgliedsinstitutionen + 1 assoziierter Partner	5 Mitgliedsinstitutionen	3 Mitgliedsinstitutionen	

## Vorstand

- Prof. Dr. Werner Seeger (Vorstandsvorsitzender und Sprecher des DZL) – Direktor des DZL-Standorts Gießen, Marburg, Bad Nauheim (Universities of Giessen and Marburg Lung Center, UGMLC)
- Prof. Dr. Marcus A. Mall – Direktor des DZL-Standorts Heidelberg (Translational Lung Research Center Heidelberg, TLRC)
- Prof. Dr. Erika von Mutius – Direktorin des DZL-Standorts München (Comprehensive Pneumology Center-Munich, CPC-M)
- Prof. Dr. Klaus F. Rabe – Direktor des DZL-Standorts Borstel, Großhansdorf, Kiel, Lübeck (Airway Research Center North, ARCN)
- Prof. Dr. Tobias Welte – Direktor des DZL-Standorts Hannover (Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease, BREATH)

## Geschäftsstelle

- Dr. Christian Kalberlah, DZL-Geschäftsführer
- Sabine Baumgarten, M. A., Projektkoordinatorin und Öffentlichkeitsarbeit
- Susanne Klasen, Assistentin der Geschäftsführung

## Wissenschaftlicher Beirat

Der Wissenschaftliche Beirat des DZL setzt sich aus international herausragenden Experten der Lungenforschung zusammen. Zu den zwölf Mitgliedern des Wissenschaftlichen Beirats gehören:

### Jacob I. Sznajder

Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats  
Chief, Division of Medicine-Pulmonary, Ernest S. Bazley  
Professor of Asthma and Related Disorders, Northwestern  
University Feinberg School of Medicine; USA

### Peter J. Barnes

Head of Respiratory Medicine, Imperial College London; UK

### Rachel Chambers

Professor of Respiratory Cell and Molecular Biology, Center  
for Respiratory Research, University College London; UK

### Jeffrey M. Drazen

Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine, Har-  
vard Medical School; Editor-in-Chief, New England Journal  
of Medicine; USA

### Stuart Elborn

Professor of Respiratory Medicine, Director Cystic Fibrosis  
Center, Belfast City Hospital, President of the European Cys-  
tic Fibrosis Society ECFS, Centre for Infection and Immunity,  
Queen's University Belfast; IRL

### Mark Gladwin

Division Chief, Pulmonary, Allergy, and Critical Care Me-  
dicine, Director Vascular Medicine Institute, University of  
Pittsburgh Medical Center; USA

### Pippa Powell

Director of the European Lung Foundation (ELF),  
Sheffield, UK

### Hans-Ulrich Prokosch

Inhaber des Lehrstuhls für Medizinische Informatik,  
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; Chief  
Information Officer, Universitätsklinikum Erlangen; ehem.  
Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Infor-  
matik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS e. V.); D

### Marlene Rabinovitch

Professor of Pediatric Cardiology, Stanford University School  
of Medicine; USA

### Stephen Rennard

Larson Professor of Medicine in the Pulmonary and Criti-  
cal Care Medicine Section, and courtesy professor of the  
Department of Pathology and Microbiology and the Depart-  
ment of Genetics, Cell Biology and Anatomy, University of  
Nebraska, AstraZeneca

### Susan Shurin

Deputy Director, National Heart, Lung and Blood Institute  
(NHLBI), National Institutes of Health (NIH); USA

### Peter M. Suter

Akademien der Wissenschaften Schweiz, Centre Médical  
Universitaire, Universität Genf; CH

## Leitung des Fördermittelmanagements

- Dr. Dorothe Burggraf – Finanzabteilung (Kaufmännisches  
Fördermittelmanagement, Helmholtz Zentrum München)

## Mitgliederversammlung

Derzeit gehören 18 Mitgliedsinstitutionen zum DZL.  
Darüber hinaus hat das DZL zehn assoziierte Partner  
(Stand Juni 2017).

## Kommission der Zuwendungsgeber

- Bundesministerium für Bildung und Forschung (Vorsitz)
- Baden-Württemberg – Ministerium für Wissenschaft,  
Forschung und Kunst Baden-Württemberg
- Bayern – Bayerisches Staatsministerium für Bildung und  
Kultus, Wissenschaft und Kunst
- Hessen – Hessisches Ministerium für Wissenschaft und  
Kunst
- Niedersachsen – Niedersächsisches Ministerium für  
Wissenschaft und Kultur
- Schleswig-Holstein – Ministerium für Soziales, Gesundheit,  
Wissenschaft und Gleichstellung

# DZL-Mitgliedsinstitutionen und -standorte



## Assoziierte Partner des DZL

- Asklepios Fachkliniken München-Gauting
- CAPNETZ STIFTUNG
- COSYCONET (German COPD and Systemic Consequences – Comorbidities Network)
- Nationale Kohorte e. V.
- Pneumologisches Forschungsinstitut an der LungenClinic Grosshansdorf GmbH
- PROGNOSIS (The Prospective German Non-CF-Bronchiectasis Registry)
- PROGRESS (Pneumonia Research Network an Genetic Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis)
- Robert Koch-Institut
- Universitätsklinikum Schleswig Holstein – Campus Kiel
- Universitätsklinikum Schleswig Holstein – Campus Lübeck

## DZL-Standort Borstel, Lübeck, Kiel, Großhansdorf

### Airway Research Center North (ARCN)

#### Partnerinstitutionen des Standorts

- Forschungszentrum Borstel – Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften
- Universität zu Lübeck
- Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
- LungenClinic Grosshansdorf
- Pneumologisches Forschungsinstitut an der LungenClinic Grosshansdorf

#### Prof. Dr. Klaus F. Rabe



- Direktor des DZL-Standortes ARCN
- Medizinischer Direktor der LungenClinic Grosshansdorf
- Professor für Pneumologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
- Vorsitzender des Instituts für Lungenforschung (ILF)
- Präsident der European Respiratory Society (ERS) 2011/2012
- Fellow of ERS (FERS)
- Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP) 2017 – 2019

#### Kontakt

DZL-Standortkoordinator, ARCN:  
 Dr. Jörn Bullwinkel  
 E-Mail: [j.bullwinkel@lungenclinic.de](mailto:j.bullwinkel@lungenclinic.de)  
 Telefon: +49 (0)4102 601-2410

#### Forschungsprofil

Wissenschaftler und Ärzte des Airway Research Center North (ARCN) forschen schwerpunktmäßig an Chronisch Obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Lungenkrebs sowie Asthma und Allergien. Der translationale Forschungsverbund vereint die Expertise schleswig-holsteinischer Forschung und Medizin im Bereich der Pneumologie. Die LungenClinic Grosshansdorf als größte norddeutsche Fachklinik für Lungen- und Atemwegserkrankungen ist mit über 13.000 behandelten Patienten im Jahr gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) und der Medizinischen Klinik Borstel verantwortlich für die klinische und patientenbezogene Forschung des ARCN. Das Forschungszentrum Borstel widmet sich der Untersuchung infektiöser und nicht-infektiöser Lungenerkrankungen und trägt auf dem Gebiet der Grundlagenforschung und der Entwicklung von Tiermodellen zum Erfolg des ARCN bei. Weitere Partner sind Forscher der Universität zu Lübeck und der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, die sich unter anderem der Untersuchung des Asthmas im Tiermodell, der Analyse epigenetischer Ursachen von Lungenerkrankungen und neuartigen Bildgebungsmethoden verschrieben haben. Gemeinsam mit dem Pneumologischen Forschungsinstitut an der LungenClinic Grosshansdorf führen wir Kohortenprojekte und klinische Studien durch. Um die Verknüpfung von Klinik- und Grundlagenforschung zu stärken, wurde die Biomaterialbank Nord als gemeinsame, zentrale Infrastruktur eingerichtet. Die Quervernetzung der komplementär arbeitenden Partner soll so die kooperative Entwicklung translationaler Forschungsansätze unterstützen.

## DZL-Standort Hannover

### Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease (BREATH)

#### Partnerinstitutionen des Standorts

- Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
- Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM)
- Leibniz Universität Hannover (LUH)
- CAPNETZ STIFTUNG

#### Prof. Dr. Tobias Welte



- Direktor des DZL-Standortes BREATH
- Vorsitzender der Deutschen Sepsis-Gesellschaft
- Sprecher des klinischen Studienzentrums der MHH Hannover (KS-MHH)
- Präsidialmitglied der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)
- Vorsitzender des Stiftungsrats der CAPNETZ STIFTUNG
- Leiter des Kompetenzzentrums für Infektionskrankheiten
- Direktor des Kompetenznetzwerkes ASCONET
- Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) 2013-2015
- Vize-Präsident der European Respiratory Society (ERS) 2016/2017, „ERS President Elect“ 2017/2018, ERS-Präsident 2018/2019
- Fellow of ERS (FERS)

#### Kontakt

DZL-Standortkoordinatorin, BREATH:  
 Dr. Annegret Zurawski  
 E-Mail: Zurawski.Annegret@mh-hannover.de  
 Telefon: +49 (0)511 532-5192

#### Forschungsprofil

Schwerpunkt von BREATH ist die Translation von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung in die klinische Praxis in den unten genannten Themenfeldern. Hierzu gehört die Durchführung klinischer Studien in allen zulassungsrelevanten Phasen, wobei mit der Eröffnung des von Bund und Land getragenen Clinical Research Center 2015 die letzte Lücke in diesem Bereich geschlossen wurde. Die Medizinische Hochschule Hannover ist eines der drei größten Lungentransplantationszentren weltweit, weshalb die Forschung auf dem Gebiet der Lungenerkrankungen im Endstadium einen Schwerpunkt des Standortes darstellt. Hierzu gehören außerdem die Forschung auf dem Gebiet der künstlichen Lunge sowie die Stammzellforschung. Im Bereich der präklinischen Forschung gehören die Infektiologie, die Pulmonale Hypertonie, Interstitielle Lungenerkrankungen sowie die Asthma- und Allergieforschung zu wichtigen Forschungsfeldern am Standort BREATH. Die Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Infektiologie befasst sich schwerpunktmäßig mit der Pathobiologie bakterieller Infektionen der Lunge. In Kooperation mit dem Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin forschen die Wissenschaftler an der Pathophysiologie allergischer Erkrankungen. Die Leibniz Universität bringt sich auf dem Gebiet der Versorgungsforschung und im Hinblick auf gesundheitsökonomische Themen sowie im Bereich Bildgebung mittels Lasertechnik ein. Das bundesweite Forschungsnetzwerk CAPNETZ hat die Verbesserung der Versorgung von Erwachsenen und Kindern mit ambulant erworbener Lungenentzündung zum Ziel und baut außerdem das Bronchiektasenregister PROGNOSIS mit auf.

## DZL-Standort München

### Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M)

#### Partnerinstitutionen des Standorts

- Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
- Ludwig-Maximilians-Universität München
- Klinikum der Universität München
- Asklepios Fachkliniken München-Gauting

#### Prof. Dr. Dr. h.c. Erika von Mutius



- Direktorin des DZL-Standortes CPC-M
- Leiterin der Abteilung Asthma und Allergie an der Dr. von Haunerschen Kinderklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
- Mitglied im Editorial Board des *New England Journal of Medicine* (seit 2006)
- Empfängerin des Gottfried Wilhelm Leibniz-Preises der Deutschen Forschungsgemeinschaft
- Trägerin des Verdienstkreuzes am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland
- Fellow of ERS (FERS)

#### Kontakt

DZL-Standortkoordinatorin, CPC-M:  
 Dr. Antje Brand  
 E-Mail: [antje.brand@helmholtz-muenchen.de](mailto:antje.brand@helmholtz-muenchen.de)  
 Telefon: +49 (0)89 3187-4698

#### Forschungsprofil

Im Comprehensive Pneumology Center München (CPC-M) haben sich das Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, die Ludwig-Maximilians-Universität mit ihrer Universitätsklinik und die Asklepios Fachkliniken München-Gauting zu einem der weltweit größten Zentren für die translationale Erforschung chronischer Lungenerkrankungen zusammengeschlossen. Das Helmholtz Zentrum München besitzt renommierte Expertise in der Verbindung von Grundlagenforschung und angewandter medizinischer Forschung. Die Ludwig-Maximilians-Universität ist eine der geförderten Universitäten der deutschen Exzellenzinitiative. Ihre medizinischen Mitarbeiter sind in der universitären Spitzenforschung und der medizinischen Versorgung im Bereich Lungenerkrankungen auf höchstem Niveau engagiert. Die Asklepios Fachkliniken München-Gauting gehören im Bereich der Lungenerkrankungen zu den führenden Krankenhäusern Deutschlands. Das CPC-M konzentriert sich auf die Erforschung chronischer Lungenerkrankungen. Dabei verbinden die Wissenschaftler modernste Techniken der Molekular- und Zellbiologie, Pharmakologie, molekularen Pathologie und der klinischen Medizin, um neue Diagnosemöglichkeiten und Therapien für chronische Lungenerkrankungen zu entwickeln. Zusätzlich zu ihrem Forschungsprogramm koordinieren CPC-M-Wissenschaftler die Krankheitsbereiche „Interstitielle Lungenerkrankung“ sowie „Asthma und Allergien“. Als wichtige Verbindung zwischen klinischer und grundlagenorientierter Forschung betreibt das CPC-M eine Forschungsambulanz. Hier arbeiten Kliniker und Wissenschaftler eng zusammen, um Forschungsergebnisse und therapeutische Ansätze zu verbinden. Zudem ist das CPC-M Sitz des Lungeninformationsdienstes ([www.lungeninformationsdienst.de](http://www.lungeninformationsdienst.de)), welcher lungenrelevante Themen für Patienten und die breite Öffentlichkeit aufbereitet und zur Verfügung stellt.

## DZL-Standort Heidelberg

### Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC)

#### Partnerinstitutionen des Standorts

- Universitätsklinikum Heidelberg
- Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
- Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
- European Molecular Biology Laboratory (EMBL)

#### Prof. Dr. Marcus A. Mall



- Direktor des DZL-Standortes TLRC
- Direktor der Abteilung für Translationale Pneumologie
- Leiter der Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum

#### Kontakt

DZL-Standortkoordinatorin, TLRC:

Dr. Birgit Teucher

E-Mail: [Birgit.Teucher@med.uni-heidelberg.de](mailto:Birgit.Teucher@med.uni-heidelberg.de)

Telefon: +49 (0)6221 56-4296

#### Forschungsprofil

Das Heidelberger Translational Lung Research Center (TLRC) ist ein interdisziplinäres Zentrum für translationale Lungenforschung, in welchem Ärzte und Wissenschaftler des Universitätsklinikums und der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg, der Thoraxklinik am Universitätsklinikum – eine der ältesten und größten Lungenkliniken – und der außeruniversitären Forschungseinrichtungen Deutsches Krebsforschungszentrum und European Molecular Biology Laboratory zusammenarbeiten. Das gemeinsame Ziel ist es, Diagnostik und Therapie von chronischen Lungenerkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter durch einen engen Austausch zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung zu verbessern. Im Mittelpunkt der Forschung stehen die Entstehungsmechanismen häufiger angeborener und erworbener chronischer und maligner Lungenerkrankungen wie Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF), COPD und Lungenkrebs. Des Weiteren forschen die TLRC-Wissenschaftler auf den Gebieten Asthma und Allergien, Pneumonie und Akutes Lungenversagen, Pulmonale Hypertonie und Lungenfibrose. Ziel der Wissenschaftler ist es, neue therapeutische Angriffspunkte aufzufindig zu machen, die Diagnostik zu verbessern und weitere kausale Therapiemöglichkeiten zu entwickeln. In der Grundlagenforschung wird anhand von Tier- und Zellmodellen zu den molekularen Ursachen chronischer Atemwegserkrankungen geforscht. Hierbei finden Next-Generation-Sequencing sowie hochmoderne Techniken der Immun- und Molekularbiologie Anwendung. In aktuellen Arbeiten werden die Entstehungsmechanismen der Mukus-Obstruktion und chronischen Entzündung der Atemwege bei Cystischer Fibrose sowie anderen Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankungen wie COPD und Asthma untersucht. Ein weiteres Forschungsfeld des TLRC verwendet Systembiologie, um die molekularen Ursachen des Lungenkrebses besser zu verstehen. Einen wesentlichen Beitrag zum translationalen Forschungsprogramm leisten die Plattformen Biobanking und Bildgebung. Neue diagnostische und therapeutische Strategien werden am TLRC in frühen klinischen Studien überprüft, um sie zeitnah für Patienten verfügbar zu machen.



## DZL-Standort Gießen, Marburg, Bad Nauheim

### Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC)

#### Partnerinstitutionen des Standorts

- Justus-Liebig-Universität Gießen
- Philipps-Universität Marburg
- Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim
- German COPD and Systemic Consequences – Comorbidities Network (COSYCONET)

#### Prof. Dr. Werner Seeger



- Vorstandsvorsitzender und Sprecher des DZL
- Direktor des DZL-Standortes UGMLC
- Direktor der Medizinischen Klinik II/Leiter der Abteilung für Innere Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen
- Direktor der Abteilung Entwicklung und Umbau der Lunge, Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim
- Sprecher des Exzellenzclusters „Cardio-Pulmonary System“ (ECCPS)
- Fellow of ERS (FERS)

#### Kontakt

DZL-Standortkoordinatorin, UGMLC:  
 Dr. Sylvia Weißmann  
 E-Mail: sylvia.weissmann@ugmlc.de  
 Telefon: +49 (0)641 99-42411

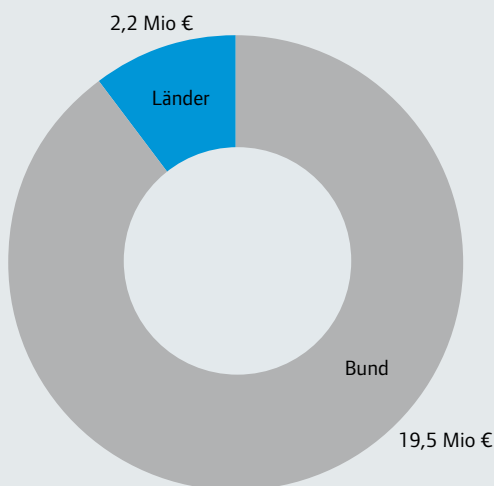
#### Forschungsprofil

Am „Universities of Giessen and Marburg Lung Center“ (UGMLC) liegt der Schwerpunkt auf der translationalen Forschung an Lungenerkrankungen, die durch entzündliche und hyperproliferative Prozesse ausgelöst werden. Dazu gehört die Untersuchung des Einflusses von Umweltfaktoren vor und nach der Geburt bei der Entstehung von Asthma als auch der Entstehung und Behandlung der Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), wobei der Schwerpunkt auf Veränderungen der Atemwege und der Gefäße liegt. Im Krankheitsbereich „Pneumonie und Akutes Lungenversagen“ wird vornehmlich die Rolle der angeborenen Immunität und von Entzündungsmechanismen während der akuten Erkrankung und des Heilungs- sowie Reparaturprozesses erforscht. In den Krankheitsbereichen „Diffuse Parenchymatöse Lungenerkrankung“ (DPLD) und „Pulmonale Hypertonie“ (PH) werden molekulare und zelluläre Mechanismen untersucht, die dabei helfen sollen, wirksame regenerative Therapien zu entwickeln. Hierbei ergänzen sich die Partner des UGMLC durch ein Zusammenspiel von Grundlagenforschung und klinischer Forschung, das durch die Einbindung des Max-Planck-Instituts, der Universitäten und des Klinikums gegeben ist. Schwerpunkte in Marburg liegen auf den Gebieten Asthma und COPD, in Gießen auf den Gebieten DPLD und PH, wobei Gießen ein nationales und internationales Zentrum für diese Erkrankungen darstellt. Beim Max-Planck-Institut in Bad Nauheim liegt der Schwerpunkt auf Stammzellforschung, Entwicklungsbiologie und zellulärer Signaltransduktion. Weitere Synergien ergeben sich in Zusammenarbeit mit den anderen Standorten des DZL und anderen Netzwerken (z. B. AsCoNet = Kompetenznetz Asthma und COPD; COSYCONET = German COPD and Systemic Consequences – Comorbidities Network) sowie den lokalen Forschungsverbänden wie dem Exzellenzcluster Cardio-Pulmonary System (ECCPS). Innerhalb des DZL ist das UGMLC Sitz der Geschäftsstelle sowie der DZL-Biobanken- und Datenmanagement-Plattform.

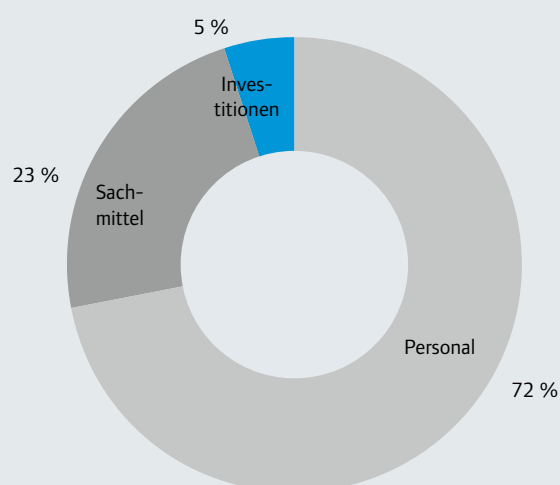
## Gesamtfinanzierung und Kostenaufteilung 2016

Das DZL wurde im Jahr 2016 mit insgesamt 21,7 Millionen Euro gefördert. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) stellte 90 % dieser Mittel zur Verfügung; die verbleibenden 10 % trugen die Bundesländer, in denen die DZL-Standortverbünde ansässig sind. Innerhalb der acht von DZL-Wissenschaftlern untersuchten Krankheitsgebiete wurden mehr als 50 große Forschungsprojekte unterstützt. Die Finanzverwaltung übernimmt das DZL-Fördermittelmanagement am Helmholtz Zentrum München, welches die Projektgelder an die verschiedenen Partnerinstitutionen weiterleitet. (Stand: Juni 2017)

Gesamtfinanzierung 2016



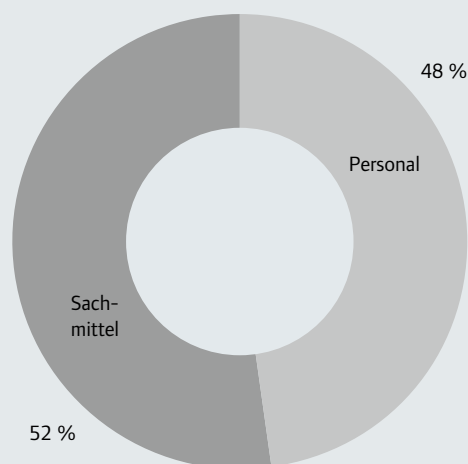
Kostenaufteilung: DZL-Ausgaben 2016



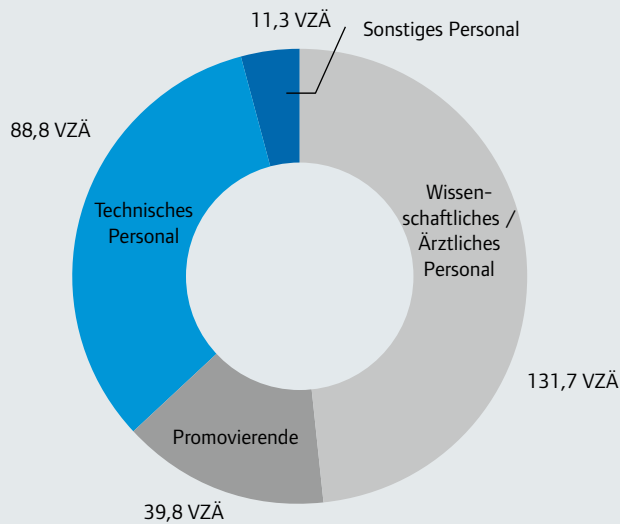
## Kostenaufteilung DZL-Ausgaben 2016

Der Verein DZL e. V. wird durch Mitgliedsbeiträge der zugehörigen Institutionen finanziert. Im Jahr 2016 stand dem Verein ein Budget von 500.000 € zur Verfügung. Der Jahresabschluss und der Ergebnisbericht für das Jahr 2016 wurden vom Steuer- und Rechtsanwaltsbüro Haas & Haas (Gießen) angefertigt.

Kostenaufteilung: Ausgaben des DZL e. V. 2016

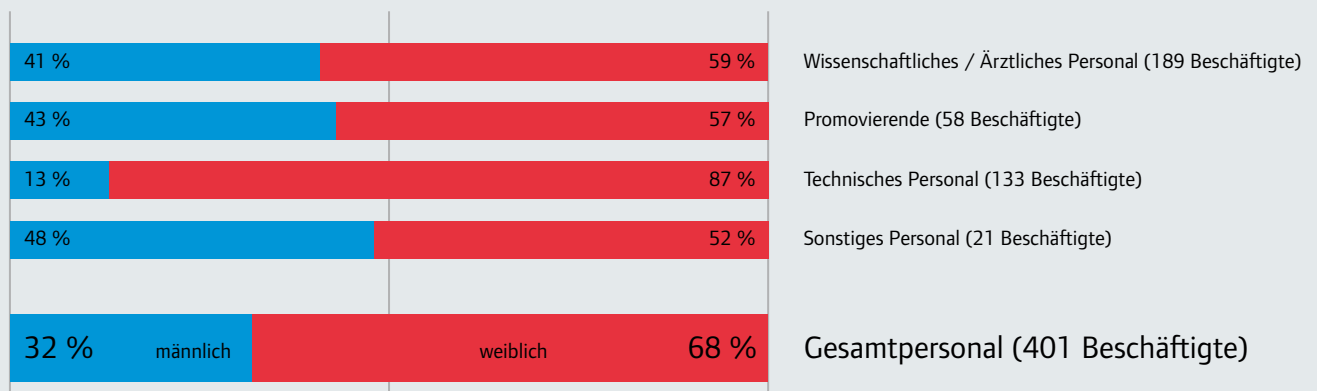


### Personal und Gleichstellung 2016

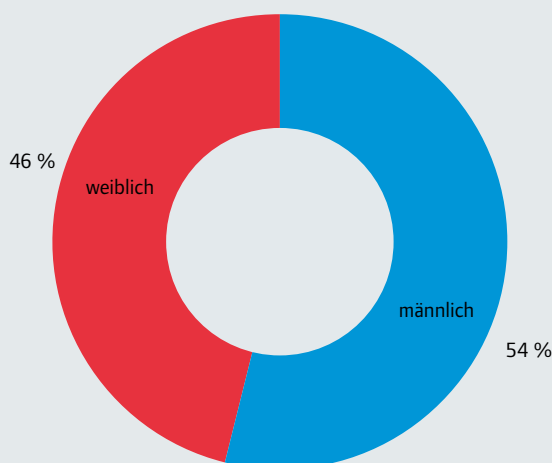


### Personal und Gleichstellung 2016

Im Jahr 2016 wurden Beschäftigungsverhältnisse mit 401 Personen (271,6 Vollzeitäquivalente, VZÄ) an den fünf Standortverbänden mit DZL-Geldern finanziert. Von diesen Personen sind 271 Frauen (68 % des Gesamtpersonals).



### Professuren und Nachwuchsgruppenleitungen 2016



### Professuren und Nachwuchsgruppenleitungen DZL 2016

Im Jahr 2016 wurden aus DZL-Mitteln 13 Professuren und Nachwuchsgruppenleitungen finanziert, sechs der Stellen sind mit Frauen besetzt (46 %).

# Impressum

## Herausgeber

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) e. V.

## Geschäftsstelle

Aulweg 130, D-35392 Gießen

Telefon: +49 (0)641 99-46718 / -46721, E-Mail: [contact@dzl.de](mailto:contact@dzl.de), Homepage: [www.dzl.de](http://www.dzl.de)

## Vorstand

Prof. Dr. H. Werner Seeger (Vorsitzender), Prof. Dr. Marcus A. Mall, Prof. Dr. Klaus F. Rabe,  
Prof. Dr. Erika von Mutius, Prof. Dr. Tobias Welte

## Geschäftsführung

Dr. Christian Kalberlah

## Redakteure / Autoren

Dr. Christian Kalberlah und Prof. Dr. Werner Seeger (Chef-Redaktion), Sabine Baumgarten, Susanne Klasen,  
Mitarbeiter der Disease Areas und Plattformen/Abteilungen inkl. der Standortkoordinatoren und Direktoren

## Projektmanagement / Recherche

Dr. Christian Kalberlah, Sabine Baumgarten, Susanne Klasen

## Bildnachweise

Wenn im Folgenden nicht näher bezeichnet: DZL/DZL-Partnerinstitutionen; Coverbild: fotolia/Evtstratenko Yuliya (Urheber); S. 3: iStock; S. 34: mit freundlicher Genehmigung der American Association for Cancer Research, aus: Marwitz et al. (2016) Downregulation of the TGFbeta Pseudoreceptor BAMBI in Non-Small Cell Lung Cancer Enhances TGFbeta Signaling and Invasion. *Cancer Res* 76: 3785-3801; S. 44: fotolia/Science RF (Urheber); S. 51: fotolia/alotofpeople; S. 63: Till Budde.

## Genderhinweis

In dieser Publikation werden aus Gründen der Lesbarkeit und des Platzmangels zumeist männlichen Formen von Personenbezeichnungen und entsprechenden Personalpronomen verwendet. Hierbei sind jeweils alle Geschlechter gemeint.

## Das DZL wird gefördert von:



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT,  
FORSCHUNG UND KUNST



Niedersächsisches Ministerium  
für Wissenschaft und Kultur

Bayerisches Staatsministerium für  
Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst



HESSEN



Hessisches Ministerium  
für Wissenschaft und Kunst



Schleswig-Holstein  
Ministerium für Soziales,  
Gesundheit, Wissenschaft  
und Gleichstellung



**Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) e.V.**

**Geschäftsstelle**

Aulweg 130 | D-35392 Gießen

[contact@dzl.de](mailto:contact@dzl.de)

[www.dzl.de](http://www.dzl.de)

© August 2017