



Deutsches Zentrum für
Lungenforschung

DZG DEUTSCHE ZENTREN
DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

Deutsches Zentrum für Lungenforschung

Jahresbericht

2012

Translationale Forschung im Kampf gegen weit verbreitete Lungenerkrankungen

Inhalt

Vorwort	2
Über das DZL	3
Forschung – Translation im Fokus	4
Asthma und Allergien	5
Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	11
Zystische Fibrose	18
Pneumonie und akutes Lungenversagen	24
Interstitielle Lungenerkrankung (Diffuse Parenchymal Lung Disease, DPLD)	28
Pulmonale Hypertonie	34
Lungenkrankheiten im Endstadium (End-Stage Lung Disease)	41
Lungenkrebs	46
Forschungsinfrastruktur	52
Plattform Biobanking	53
Plattform bildgebende Verfahren (Imaging)	57
DZL-Ausschuss für klinische Studien	62
Kooperation und Zusammenarbeit	63
Nachwuchsförderung und Chancengleichheit	64
Öffentlichkeitsarbeit und Preise	67
Internationales DZL Symposium 2012	68
Zahlen und Fakten	
Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung	69
Organisation des DZL	70
DZL-Standorte	73
Finanzen und Personal	80
Patente	82

Vorwort



Nicht nur in Deutschland sondern weltweit zählen Lungenleiden zu den tödlichsten Erkrankungen. Obwohl dies ein enormes öffentliches Problem darstellt, ist die Auswahl an Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Lungenkrankheiten im Vergleich zu den Behandlungsmöglichkeiten für viele andere Krankheiten relativ gering. Diese Tatsache wollen wir im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL) ändern. Führende Forscher und Kliniker werden hier auf dem Feld der Lungenforschung in einem Forschungsverbund zusammengebracht und mit Geräten, Infrastruktur und Betriebsmitteln ausgestattet. Dadurch werden ideale Voraussetzungen für die schnelle Entwicklung innovativer neuer Therapien für Patienten mit Lungenerkrankungen geschaffen.

Die enge Integration von Grundlagenforschung mit translationaler und klinischer Forschung auf dem Gebiet der Lungenerkrankungen führt dazu, dass neue Entdeckungen im Labor schnell in die klinische Praxis umgesetzt werden können. Im DZL zielen wir jedoch nicht nur darauf ab, medizinische Innovation zu beschleunigen, sondern auch darauf, das Feld der Lungenforschung mit einer völlig neuen Dimension präventiver und diagnostischer Methoden sowie Behandlungsoptionen für Patienten mit Lungenerkrankungen auszustatten.

Durch die Innovationen der DZL-Forscher und -Kliniker könnten die Therapien für Lungenkrankheiten morgen bereits ganz anders aussehen als heute. Wir laden Sie hiermit herzlich ein, mehr über unsere Fortschritte in der Bekämpfung einiger der tödlichsten Krankheiten weltweit zu erfahren.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Werner Seeger'. The signature is fluid and cursive, with a long horizontal stroke at the end.

Professor Dr. Werner Seeger
Vorstandsvorsitzender und Sprecher des DZL

Über das DZL

Erkrankungen der Lunge liegen weltweit auf Platz zwei bezüglich der Morbidität und Mortalität. Die Weltgesundheitsorganisation verzeichnet vier Lungenkrankheiten unter den zehn wichtigsten Todesursachen und jeder fünfte Todesfall wird durch eine Erkrankung der Lunge verursacht oder ist auf eine solche zurückzuführen. Die European Respiratory Society schätzt die direkten und indirekten Kosten aller Lungenkrankheiten auf mehr als 100 Milliarden Euro pro Jahr allein in Westeuropa. Für die meisten dieser Krankheiten besteht die momentan verfügbare Behandlung lediglich aus Mitteln zur symptomatischen Entlastung, bietet jedoch keine Heilung. Darüber hinaus werden die Verbreitung und die ökonomische Belastung durch Lungenerkrankungen in Zukunft voraussichtlich immer weiter ansteigen. Aus diesen Gründen ist es wichtiger denn je, neue Ansätze zur Bekämpfung von Lungenkrankheiten zu entwickeln, und zwar im Hinblick auf Prävention, Diagnose und Therapien.

Das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) stellt einen Zusammenschluss führender universitärer und außeruniversitärer Institutionen dar, die sich der Lungenforschung in Deutschland verschrieben haben. Mit seiner Mission „Translationale Forschung nutzen, um weitverbreitete Lungenerkrankungen zu bekämpfen“ streben die Institutionen des DZL danach, gemeinsam neue Ansätze für die Prävention, Diagnose und Therapie schwerer Lungenerkrankungen zu entwickeln, und zwar für Asthma, Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Zystische Fibrose, Interstitielle Lungenerkrankung (Diffuse Parenchymal Lung Disease, DPLD), Lungenerkrankungen im Endstadium, Lungenkrebs, Pneumonien, akutes Lungenversagen und pulmonale Hypertonie.

Forschung – Translation im Fokus

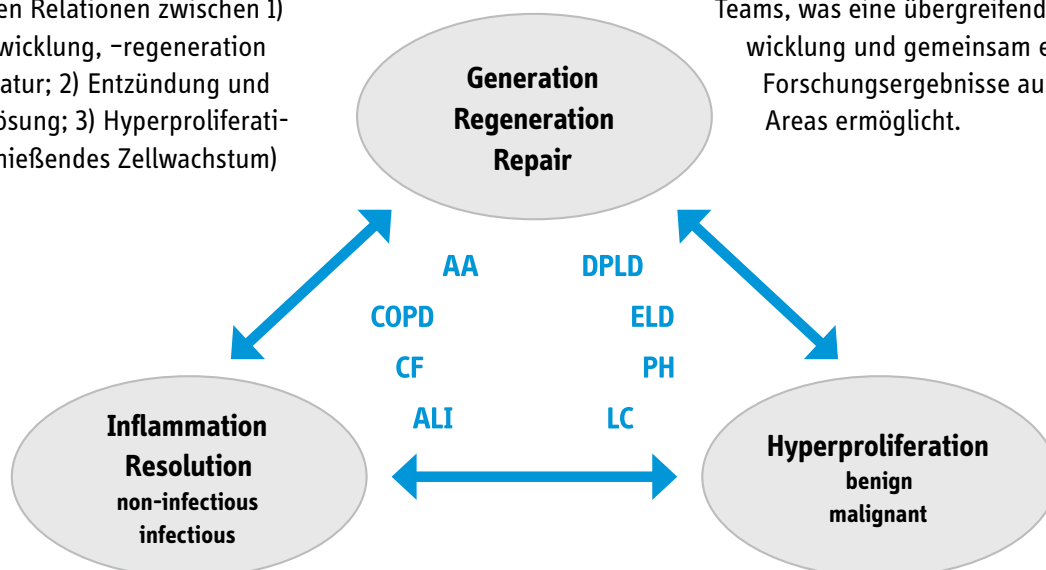
Translationale Forschung ist der Prozess der Umsetzung von wissenschaftlichen Erkenntnissen aus dem Labor in praktische Anwendungen, welche einen direkten Einfluss auf die menschliche Gesundheit und das Wohlbefinden haben. Für jeden der von DZL-Wissenschaftlern erforschten Krankheitsbereiche („Disease Areas“) wird die gesamte „bench-to bedside“-Kette, also vom Labor zum Krankenbett, abgearbeitet: von der Erforschung der molekularen „Fußabdrücke“ und Signalwege der Krankheiten in verschiedenen Labor- und Tiermodellen bis zur Nutzung der daraus gewonnenen Daten zur Entwicklung und Umsetzung klinischer Studien sowie für die Patientenversorgung. Dieser Prozess entsteht durch eine enge Zusammenarbeit von Grundlagenforschern mit Klinikern, welche durch regelmäßige Zusammenkünfte, wissenschaftliche Symposien und den Zugang zu gemeinsamer Infrastruktur ermöglicht wird.

Lungenerkrankungen umfassen mehrere Dimensionen, da sie die Luftwege, das Lungengewebe und die Blutgefäße in Mitleidenschaft ziehen können. Nichtsdestotrotz gibt es wesentliche mechanistische Übereinstimmungen bezüglich der Initiierung sowie des Verlaufs der im DZL erforschten Lungenkrankheiten. Mit Hilfe unseres integrativen Forschungsansatzes werden die dynamischen Relationen zwischen 1) Lungenentwicklung, -regeneration und -reparatur; 2) Entzündung und deren Auflösung; 3) Hyperproliferation (überschießendes Zellwachstum)

und dessen Kontrolle in allen Disease Areas untersucht. Neue Erkenntnisse in einer Disease Area können daher in mehreren anderen Disease Areas eingesetzt werden, und durch diesen DZL-spezifischen Ansatz und die dazugehörige Infrastruktur können Forschungsergebnisse zügig in Behandlungsmethoden für unterschiedliche Erkrankungen umgesetzt werden.

Um diese wissenschaftlichen und klinischen Ziele zu erreichen, ist das Forschungsprogramm des DZL entlang der Disease Areas, also nach den jeweils erforschten Indikationsgebieten, strukturiert. Jedes Disease Area-Team besteht aus Klinikern und Grundlagenforschern, die zusammenarbeiten, um die Entwicklung von Behandlungsmöglichkeiten und Therapien für spezielle Indikationen voranzubringen. In Zusammenarbeit mit dem DZL-Vorstand geben gewählte Disease Area-Leiter verschiedene Ziele und Meilensteine für ihr jeweiliges Gebiet vor und überwachen deren Fortschritt. Dabei wird jedes Team von einem Koordinator unterstützt und über die Fortschritte wird dem DZL-Vorstand mindestens alle sechs Monate berichtet. Durch diese Zusammenarbeit hat jedes Disease Area-Team Zugang zu allgemeiner Infrastruktur und Ausstattung (Plattformen, siehe unten). Darüber hinaus gehören viele Forscher zu mehreren Disease Area-

Teams, was eine übergreifende Ideenentwicklung und gemeinsam erarbeitete Forschungsergebnisse aus mehreren Areas ermöglicht.



Asthma und Allergien

Disease Area-Leiter

Prof. Dr. Heinz. Fehrenbach (ARCN)

Beteiligte DZL-Partnerstandorte

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

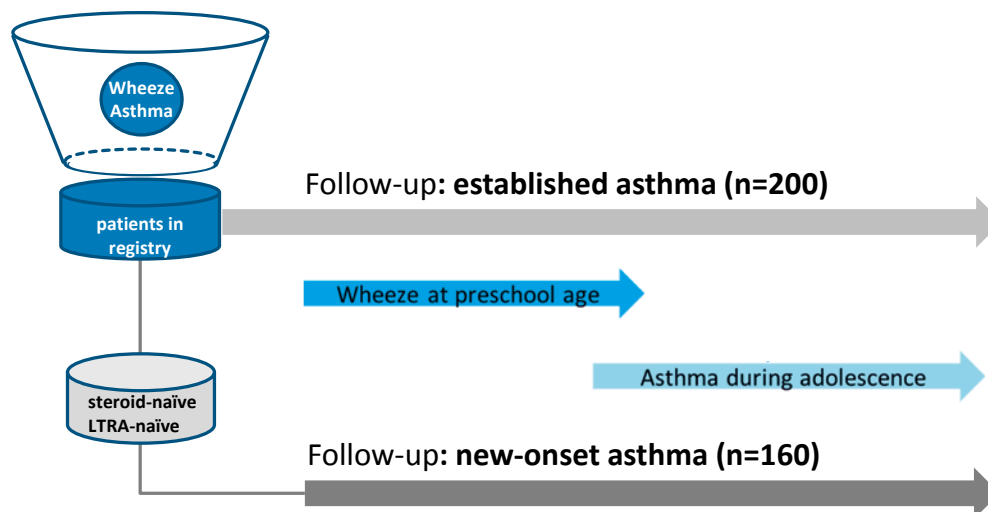
Anzahl beteiligter Wissenschaftler

ARCN, BREATH, UGMLC, TLRC, CPC-M

40

Asthma ist die häufigste chronische Atemwegserkrankung bei Kindern, tritt aber auch 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 Problems führt. Um personalisierte Behandlungsansätze für Asthmapatienten zu entwickeln, ist es dringend notwendig, die einzelnen molekularen Mechanismen, welche zu den verschiedenen Asthmatypen führen, aufzudecken. Die Dekodierung solcher Mechanismen und ihre Umsetzung für den einzelnen Patienten ist das Ziel des Teams „Asthma und Allergien“.



Um die Mechanismen, welche der Entwicklung der unterschiedlichen Asthmatypen bei Kindern zugrunde liegen, herauszuarbeiten, verfolgt die Disease Area zwei Ansätze: 1) Aufbau eines Patientenregisters, welches alle klinischen Daten aller keuchenden Patienten und Asthmapatienten der drei Zentren ARCN, BREATH und CPC-M (N=3,000 Kinder) umfasst. 2) Detaillierte Genanalysen mit Hilfe von Deep Sequencing mit dem Ziel, mögliche spezifische Biomarker für die unterschiedlichen Asthmaphenotypen bei Kindern zu identifizieren. Dafür soll, zusätzlich zum Aufbau des oben genannten Patientenregisters, eine deutsche kollaborative Asthmakohorte rekrutiert werden. Mit Hilfe dieser Kohorte wird es möglich sein, die verschiedenen Ausprägungen von Asthma bei jungen, asthmatisch keuchenden Kindern bzw. von asthmatischen Jugendlichen detailliert zu erfassen (Deep Phenotyping), und zwar (a) bei Kindern mit etablierter Diagnose („established asthma“, n=200 von N=3,000, siehe oben) und (b) bei Kindern mit kürzlich ausgebrochener

Erkrankung, deren Immunzellen aufgrund des frühen Krankheitsstadiums noch naiv bezüglich der Medikamente, die die Immunantwort beeinflussen, also Steroide und Leukotrienrezeptorantagonisten, (n=160, unten auf der Abbildung) sind. Kinder in diesen Registern werden zusätzlich zu den klinischen Routinetests bis mindestens 2015 jährlich untersucht werden.

(LTRA: Leukotrien Rezeptor Antagonist)

Ziele für das Jahr 2012 – Asthma und Allergien

Ziel 1 – Deutsche Kollaborative Asthmakohorte

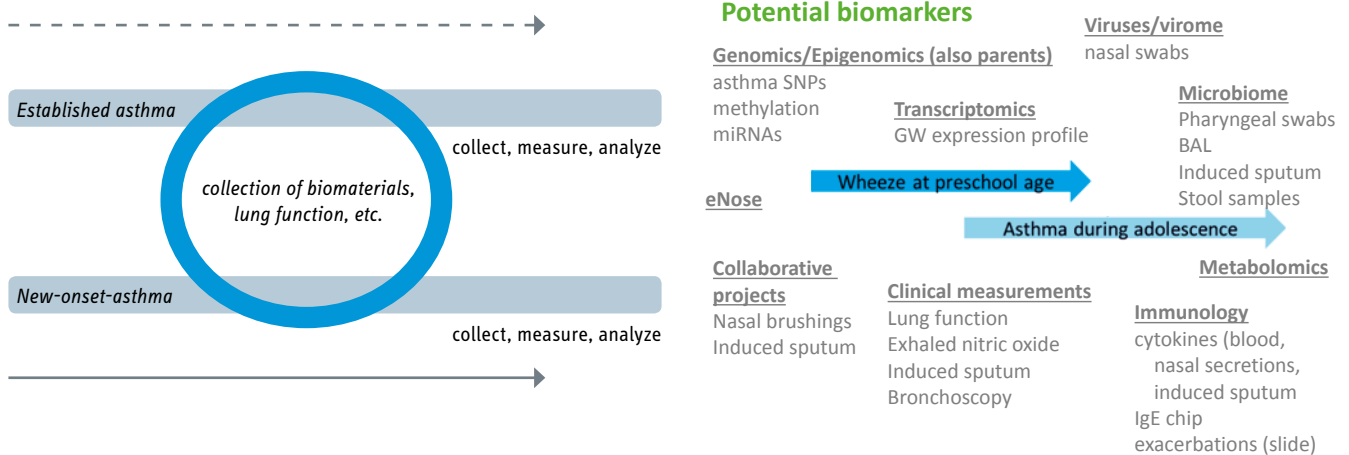
- Aufbau eines Patientenregisters zu Asthma und Allergien
- Integration klinischer und ‚omics‘ Daten mittels systembiologischer Ansätze

Ziel 2 – Mechanismen der Pathogenese distinkter Asthmaphänotypen

- Translationale Modelle von Asthmaphänotypen
 - Etablierung neuartiger, auch transgener phänotyp-spezifischer Mausmodelle für mechanistische (u.a. zur Rolle von Granulozyten, T-Zellen sowie B-Zellen bei der Pathogenese) sowie präklinische Studien
 - Generierung von Drosophila-Modellen zur funktionellen Analyse neu identifizierter Asthma-Kandidatengene
 - Etablierung eines ex vivo Modells einer allergischen Immunantwort in humanen PCLS
- Zelluläre Mechanismen
 - Identifizierung struktureller und funktioneller Eigenschaften von Allergenen, die zu qualitativ unterschiedlichen Immunreaktionen führen können (dimer/oligomer formation; epitope mapping)
 - Charakterisierung der Rolle des Atemwegsepithels für die Entstehung distinkter Asthmaphänotypen (epitheliale Signaturen)
 - Identifizierung einzelner Gene und Signalwege in Geweben von EMTU und Nervensystem mit Schlüsselfunktionen bei der Asthma-Pathogenese (Remodelling, Broncho-Konstriktion)
 - Analyse der Bedeutung des angeborenen Immunsystems bei der Entstehung distinkter Asthmaphänotypen
 - Identifizierung phänotyp-spezifischer Komponenten des adaptiven Immunsystems (imprinted phenotypes, cell differentiation, role of specific cell subtypes, chipcytometry)
 - Identifikation neuer Biomarker und molekularer Targets für Asthmaphänotypen
 - Etablierung und Einsatz der Lipidomics-Plattform
- Genetik, Epigenetik Mikrobiomanalyse
 - Analyse epigenetischer Signaturen (insbesondere von Chromatin-Modifikationen) in humanen BAL und Blutproben aus Asthma-Kohorte
 - Etablierung und Einsatz einer Systembiologie-Plattform

Forschungshighlights 2012 – Asthma und Allergien

Forschungshighlight #1



Mit der Sammlung von Biomaterial und klinischen Daten wie Lungenfunktion und Markern für allergisches Asthma von Kindern mit etablierter Diagnose sowie Kindern mit kürzlich aufgetretener Erkrankung, soll Anfang 2013 begonnen werden (in der Abbildung blau umkreist). Diese Daten sollen dazu dienen, Biomarker für ausgeprägtes Keuchen und die verschiedenen Asthmaphänotypen bei Kindern zu identifizieren, welche bei Kindern mit etablierter Diagnose in der Klinik (oberer gestrichelter Pfeil) beobachtet werden können und mit Kindern mit neu gestellter Diagnose verglichen werden sollen. Für diese Kinder mit neu aufgetretener Erkrankung kann der Krankheitsverlauf zwar eher im Detail verfolgt werden, jedoch werden diese Patienten aufgrund ihres frühen Krankheitsstadiums häufiger in der Primärversorgung beim Haus- oder Facharzt als in der Klinik behandelt (unterer durchgezogener Pfeil).

Mit Hilfe eines systembiologischen Ansatzes, bei welchem klinische und „omics“-Daten von verschiedenen Körperkompartimenten genutzt und integriert werden, werden potentielle Biomarker im Hinblick auf ihre Tauglichkeit, ausgeprägtes Keuchen und verschiedene Asthmaphänotypen bei Kindern zu unterscheiden, untersucht. Im Jahr 2012 sind alle diese Plattformen aufgebaut worden, einige davon in kollaborativen Projekten. Die Sammlung der Biomarker wird im Jahr 2013 beginnen.

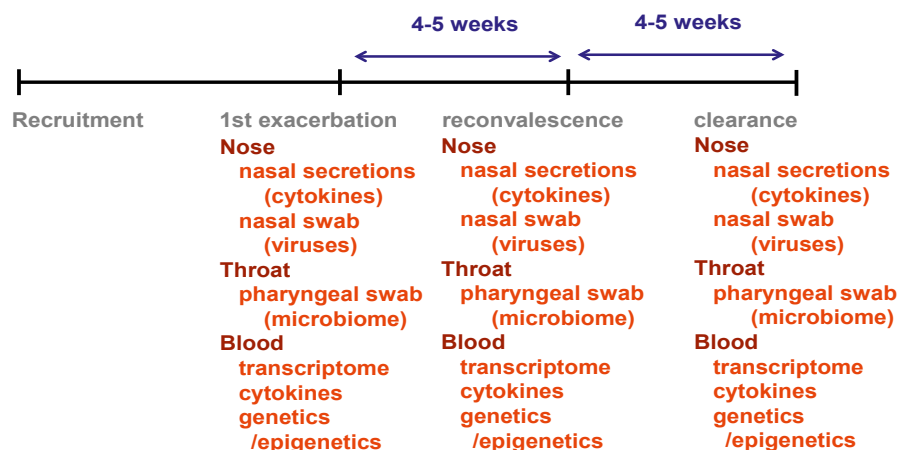
(BAL: bronchoalveolar lavage, bronchoalveoläre Lavage; eNose: elektronische Nase; GW: genome wide: das gesamte Genom betreffend; IgE: Immunoglobulin E; miRNA: microRNA; SNP: single-nucleotide polymorphism: Einzelnukleotid-Polymorphismus)

Forschungshighlight #2

Epithelzellen, welche aus nasalen (von Kindern und Erwachsenen) und bronchialen (nur von Erwachsenen) Abstrichen isoliert werden, epitheliale Sekrete und Entzündungszellen aus Abstrichen, Sputum und/oder bronchoalveolärer Lavage (BAL) sind Biomaterialien, die direkt vom jeweilig zu untersuchenden Organ, also der Lunge und den Luftwegen, entnommen werden. Daher liegt ein wichtiger Schwerpunkt von Ziel 2, der Untersuchung von zellulären Mechanismen, die den spezifischen Asthmaphänotypen zugrunde liegen, auf der Entzifferung der epithelialen Zell-„Fußabdrücke“ und der Untersuchung der nasal-bronchialen Sekrete, da diese wichtige Quellen potentieller phänotyp-spezifischer Marker darstellen. Im Jahr 2012 bis ins Jahr 2013 hinein etablierten die Wissenschaftler der beiden DZL Zentren ARCN und CPC-M Standardverfahren (SOPs) für die Sammlung, Verarbeitung, Abgabe/Verteilung, Lagerung und Analyse des Sputums und der verschiedenen Abstriche. Zusätzlich wurde über zwei Zentren hinweg ein Pilotprojekt initiiert, um die Eignung der primären Epithelzellen, welche durch die Abstriche aus der Nase und den Bronchien von Erwachsenen gewonnen wurden, für grundlegende in vitro Experimente zu untersuchen. Die Rolle des Luftwegepithels in der Pathogenese der verschiedenen Asthmaphänotypen ist daher ein wichtiger Forschungsschwerpunkt innerhalb der Disease Area.

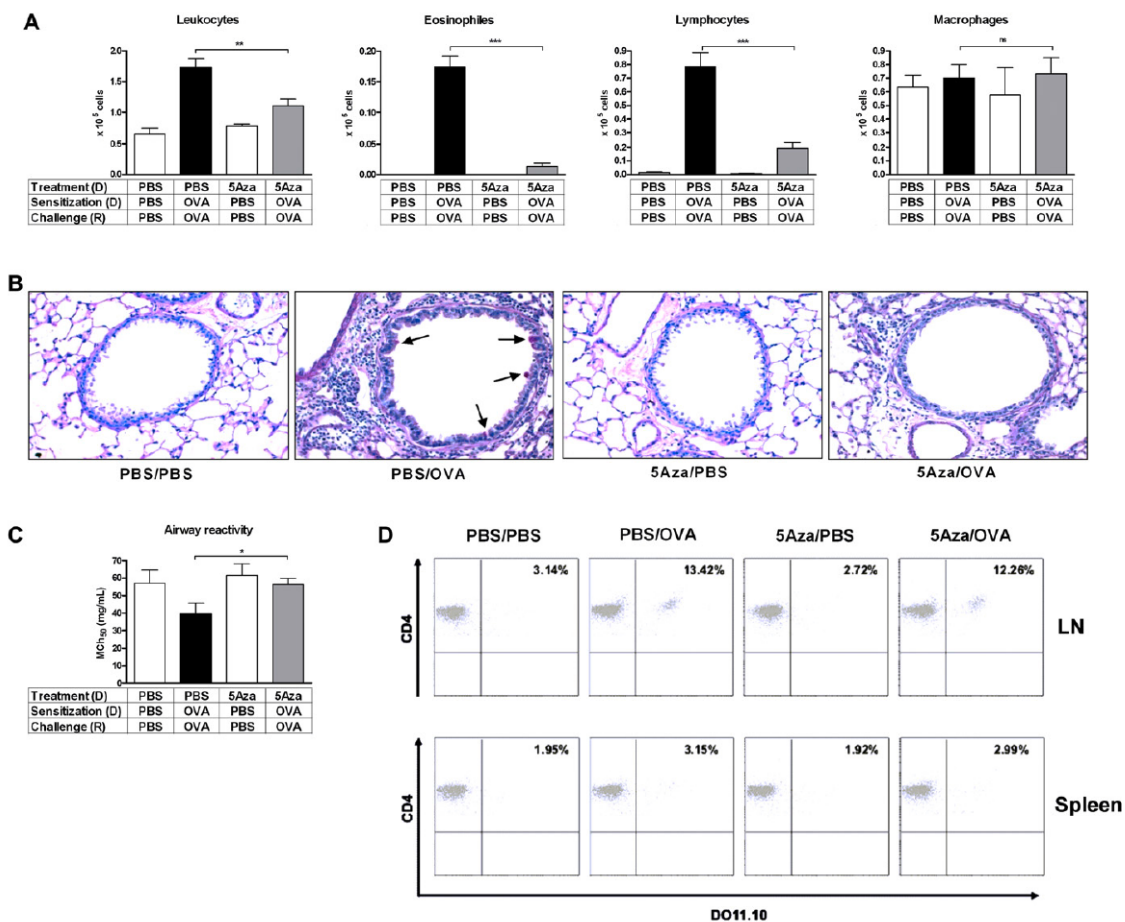
Innerhalb der Gruppe keuchender Kinder im Alter von 6 Monaten bis zu 6 Jahren soll im Rahmen des zukünftigen Ansatzes für die Therapie von bisher unbehandelten Kindern mit neu aufgetretener Erkrankung eine spezielle Hypothese getestet werden. Diese Hypothese umfasst die Annahme, dass sich Kinder mit chronischem Keuchen und einem erhöhten Asthmarisiko bezüglich ihrer Immunantwort von den Kindern unterscheiden, bei denen das Keuchen nur vorübergehend auftritt. Außerdem scheinen Erstere eine verzögerte Viruselimination zu zeigen und ein anderes Mikrobiom, also eine Besiedelung mit anderen Mikroorganismen in den oberen Luftwegen, zu besitzen. Mit Hilfe eines kollaborativen Ansatzes plant die Disease Area zu untersuchen, ob diese Unterschiede zwischen Kindern, welche in absehbarer Zeit

Asthma entwickeln werden und deren Symptome bereits durch Infektionen und andere Verstärker wie Sport oder Allergene intensiviert wurden, und Kindern, deren Symptome kaum durch Infektionen verstärkt werden und die kein Asthma entwickeln, tatsächlich existieren. Dafür sollen die Virome, also die Genome aller Viren des Nasen-Rachenraumes, die Mikrobiome, also die Genome aller Bakterien der oberen Luftwege, und die Immunreaktionen der Kinder auf Viren und Bakterien im Zusammenhang mit ihrem genetischen Hintergrund untersucht werden. Im Anschluss an die Aufnahme in die Studie und die erste Sammlung von Biomaterialien von den Patienten werden weitere Biomaterialien nach dem ersten klinischen Ausbruch und weiterhin nach 4-5 und 8-10 Wochen entnommen.



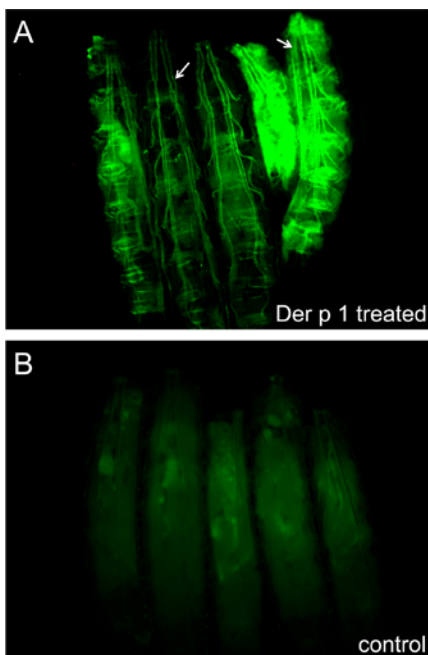
Forschungshighlight #3

Genetische, epigenetische und Mikrobiomanalysen: Die Untersuchung epigenetischer „Fußabdrücke“. Hier konnte gezeigt werden, dass CD4+ T-Zellen nach Allergensensibilisierung/Allergenkontakt einen signifikanten Anstieg der DNA Methylierung am IFNG Promotor aufweisen. Diese konnte mit einem DNA Methyltransferase (DNMT) Inhibitor in vitro und in vivo, mit Hilfe von adoptivem Transfer von CD4+ T Zellen von mit DNMT behandelten Spendermäusen wieder rückgängig gemacht werden.



Eine Behandlung mit 5Aza verhindert die Ausbildung eines asthmatischen Phänotyps durch adoptiv übertragene CD4+ T Zellen aus DO11.10 Spendermäusen. A-C, Differentialleukozytenzahl in BAL Flüssigkeit (A) entzündliche und mukusproduzierende Goblet Zellen (Pfeile) in den Atemwegen (B) Reaktionen der Atemwege auf Methacholin in Empfängertieren (C). D, Prozentualer Anteil der DO11.10+ Zellen an den CD4+ T Zellen in den Lymphknoten und Milzen der Empfängermäuse. Angegeben sind die Mittelwerte \pm SEMs von 4-6 einzeln analysierten Tieren pro Gruppe. * $P < .05$, ** $P < .01$, and *** $P < .001$. ns, nicht signifikant.

(Nachdruck aus:) *Allergy Clin Immunol*, 129(6), Brand, et al, DNA methylation of TH1/TH2 cytokine genes affects sensitization and progress of experimental asthma. Pages 1602-1610. Nachdruck mit Genehmigung durch Elsevier.)



Forschungshighlight #4

Der p 1 induziert eine epitheliale Immunantwort in den Luftwegen. (A) Inkubation von *Drosophila* Larven welche ein drosomycinP-gfp Konstrukt tragen. Der p1 (100 nM)-induzierte Reporterexpression ist nur in der Trachea (Pfeil) zu sehen. (B) Kontrolllarven desselben Genotyps und im selben Alter wurden exakt wie die oben genannten Larven behandelt, lediglich ohne Der p 1 Stimulation. Die durchschnittliche Länge der Larven beträgt ~2 mm.

(Abbildung aus: Warmbold C et al. *Dermatophagoides pteronyssinus* major allergen 1 activates the innate immune response of the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *J Immunol*. 2013; 190: 366-71. Urheberrecht 2013. The American Association of Immunologists, Inc.)

Im Forschungshighlight #4 konnte gezeigt werden, dass *Dermatophagoides pteronyssinus* major allergen 1 (Der p 1), das Hauptallergen der Hausstaubmilbe, wirksam mehrere Aspekte des angeborenen Immunsystems von *Drosophila* aktiviert und epitheliale und systemische Immunantworten hervorruft. Diese Antworten hängen von dem „immune deficiency“ (IMD) Signalweg über eine Aktivierung des NF- κ B Transkriptionsfaktors Relish ab.

Anzahl der Publikationen der DZL Wissenschaftler im Jahr 2012 – Disease Area Asthma und Allergien: 38

Top Publikationen 2012

1. Klaenhammer TR, Kleerebezem M, Kopp MV, Rescigno M. The impact of probiotics and prebiotics on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 728-34.
2. Anagnostopoulou P, Riederer B, Duerr J, Michel S, Binia A, Agrawal R, Liu X, Kalitzki K, Xiao F, Chen M, Schatterny J, Hartmann D, Thum T, Kabesch M, Soleimani M, Seidler U, Mall MA. SLC26A9-mediated chloride secretion prevents mucus obstruction in airway inflammation. *J Clin Invest* 2012; 122: 3629-34.
3. Warmbold C, Uliczka K, Rus F, Suck R, Petersen A, Silverman N, Ulmer AJ, Heine H, Roeder T. *Dermatophagoides pteronyssinus* major allergen 1 activates the innate immune response of the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *J Immunol* 2013; 190: 366-71.
4. Busse M, Krech M, Meyer-Bahlburg A, Hennig C, Hansen G. ICOS mediates the generation and function of CD4+, CD25⁺, Foxp3⁺ regulatory T cells conveying respiratory tolerance. *J Immunol* 2012; 189: 1975-82.
5. Brand S, Kesper DA, Teich R, Kilic-Niebergall E, Pinkenburg O, Bothur E, Lohoff M, Garn H, Pfefferle PI, Renz H. DNA methylation of TH1/TH2 cytokine genes affects sensitization and progress of experimental asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1602-10.

Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Disease Area-Leiter

Beteiligte DZL-Partnerstandorte
Anzahl beteiligter Wissenschaftler

Prof. Dr. Klaus F. Rabe (ARCN)
Prof. Dr. Claus F. Vogelmeier (UGMLC)
ARCN, BREATH, UGMLC, TLRC, CPC-M
49

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zeichnet sich durch eine fortschreitende und meist irreversible Einschränkung der Lungenfunktion aus. Kurzatmigkeit, das am häufigsten beobachtete Symptom einer COPD, trägt entscheidend zur verminderten Lebensqualität vieler Patienten bei. Obwohl COPD teilweise vermeidbar ist, stellt die Krankheit die vierthäufigste Todesursache weltweit dar. Die Hauptursache für COPD sind Zigarettenrauchen und Luftverschmutzung, die am häufigsten

auftretende destruktive Lungenerkrankung ist COPD in Verbindung mit einem Emphysem. Der Verlust der Lungenstruktur und der Regenerationskapazität sind kritische Punkte für den Krankheitsverlauf und den Therapieerfolg; die zugrundeliegenden Mechanismen sind jedoch bisher kaum bekannt. Das langfristige Ziel der COPD Forschung im DZL ist die Umsetzung neuer mechanismusbasierter therapeutischer Konzepte in wirksame Therapien für COPD Patienten.

	Focus
Clinical studies	Novel therapeutic targets Patient related outcomes Health economics
Cohorts	Structure/function relationships Activity Innovative diagnostic approaches Biomarkers Phenotyping
Models • Cell cultures • Animal models	Genetic/epigenetic regulation Structural lung cells Neurons Innate/adaptive immune system Remodeling Repair/regeneration

Ziele für das Jahr 2012 – COPD

Ziel 1 – Remodellierung, Regeneration und Reparatur: Von Tiermodellen bis zu menschlichen Gewebeproben

- Entwicklung konditionaler Mausmodelle für Chronische Bronchitis und Emphysem durch regulierte Überexpression von ENaC in Clarazellen und alveolären Typ II Zellen
- Validierung von Kandidatengen in nativen Geweben und Primärzellkulturen von COPD-Patienten
- Transkriptomanalyse und Targetvalidierung an humanen Proben (Sputum, Lungengewebe)

Ziel 2 – Biomarker und Phänotypen

- Biomarker in exhalierendem Atem und der Atemwegsflüssigkeit
 - Entwicklung, Verbesserung und Standardisierung der Probenahmetechnik volatiler Moleküle (VOC)
 - Standardisierte Sammlung von VOC bei COPD-Patienten GOLD I-IV
 - Unabhängige Überprüfung der VOC-Analytik an COPD-Kohorten der Partner
 - Identifikation und Entwicklung von Biomarkern in epithelialer Flüssigkeit mittels bronchoskopischer Mikrosammlung und exhalierter Partikelanalytik
- Bildgebungsbiomarker
 - Entwicklung und Anpassung von MRT-Sequenzen für die Entdeckung, Quantifizierung und Verlaufskontrolle entzündlicher Atemwegsveränderungen
 - Bestimmung der Atemwegsentzündung und lokaler Ventilation mittels MRT bei Probanden nach segmentaler Endotoxin-Provokation
 - Bestimmung der Atemwegsentzündung mittels MRT bei COPD-Patienten
 - MRT-Bildgebung bei COPD-Patienten mit Schweregrad GOLD I-IV
- FRET-basierte Sensoren zum quantitativen Monitoring pulmonaler Entzündung und Proteolyse
 - Entwicklung sensitiver und spezifischer FRET-Sensoren der Bestimmung der Aktivität pulmonaler Proteasen (MMP12, Neutrophilen Elastase, Cathepsine)
- Mucine
 - Entwicklung von Mucin-reaktiven Sonden

Ziel 3 – Messung der körperlichen Aktivität

- Protokolletablierung und Testung an den Standorten

Ziel 4 – Kohorten und klinische Studien

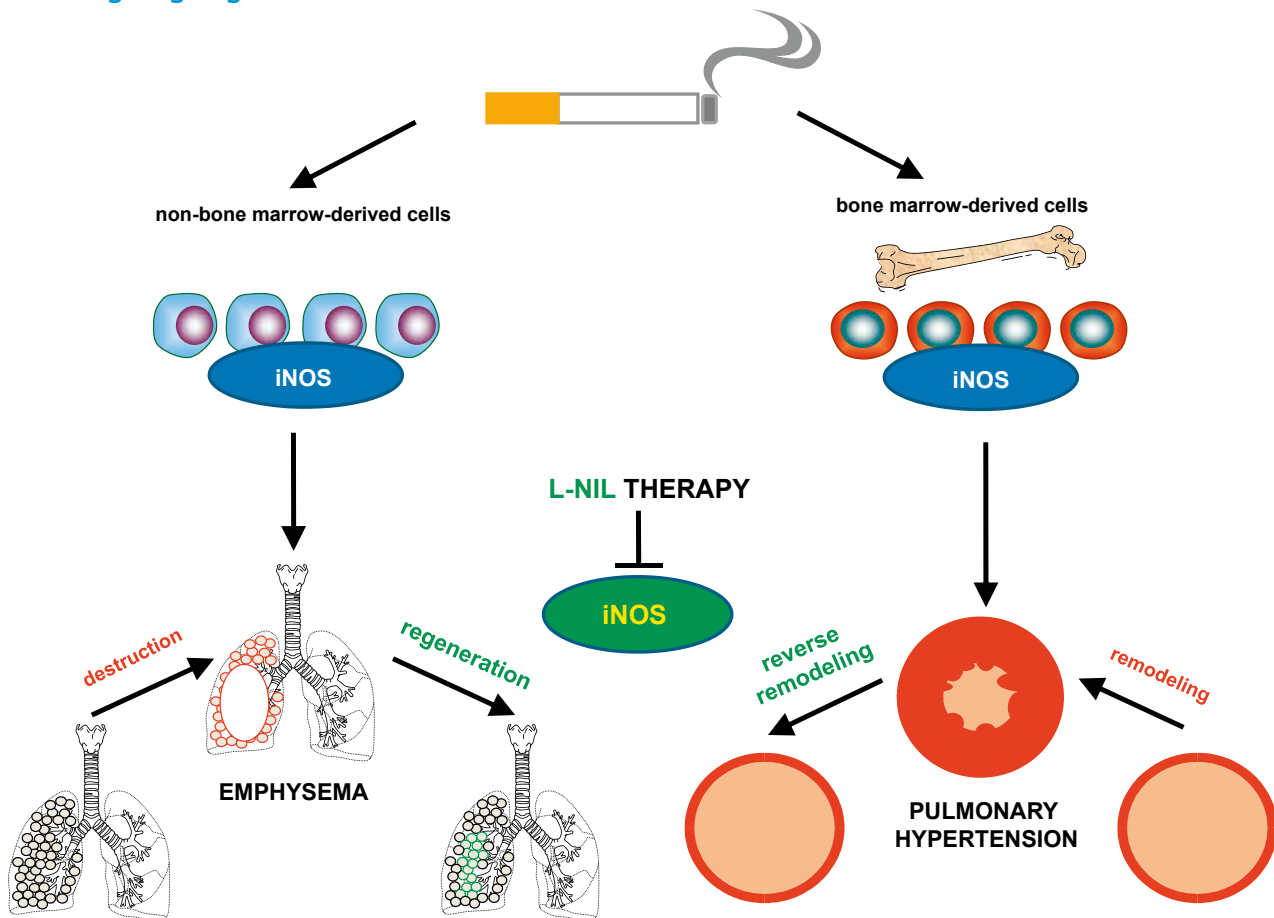
- Durchführung der Kohortenstudien
- Durchführung klinischer Studien in Kooperation mit Partnern der Industrie
- Durchführung von IITs nach Genehmigung durch das „Clinical Trials Board“

Ziel 5 – Gesundheitsversorgungsmanagement und Gesundheitsökonomie

- Auflistung des kompletten Datenbedarfs, systematische Literaturrecherche zu projektspezifischen Erhebungsinstrumenten
- Einholung der Zustimmung zum Datenschutzkonzept und Zustimmung der Ethikkommission
- Softwareauswahl und Abschluss von Programmierung und Schnittstellenanpassung

Forschungshighlights 2012 – COPD

Forschungshighlight #1:

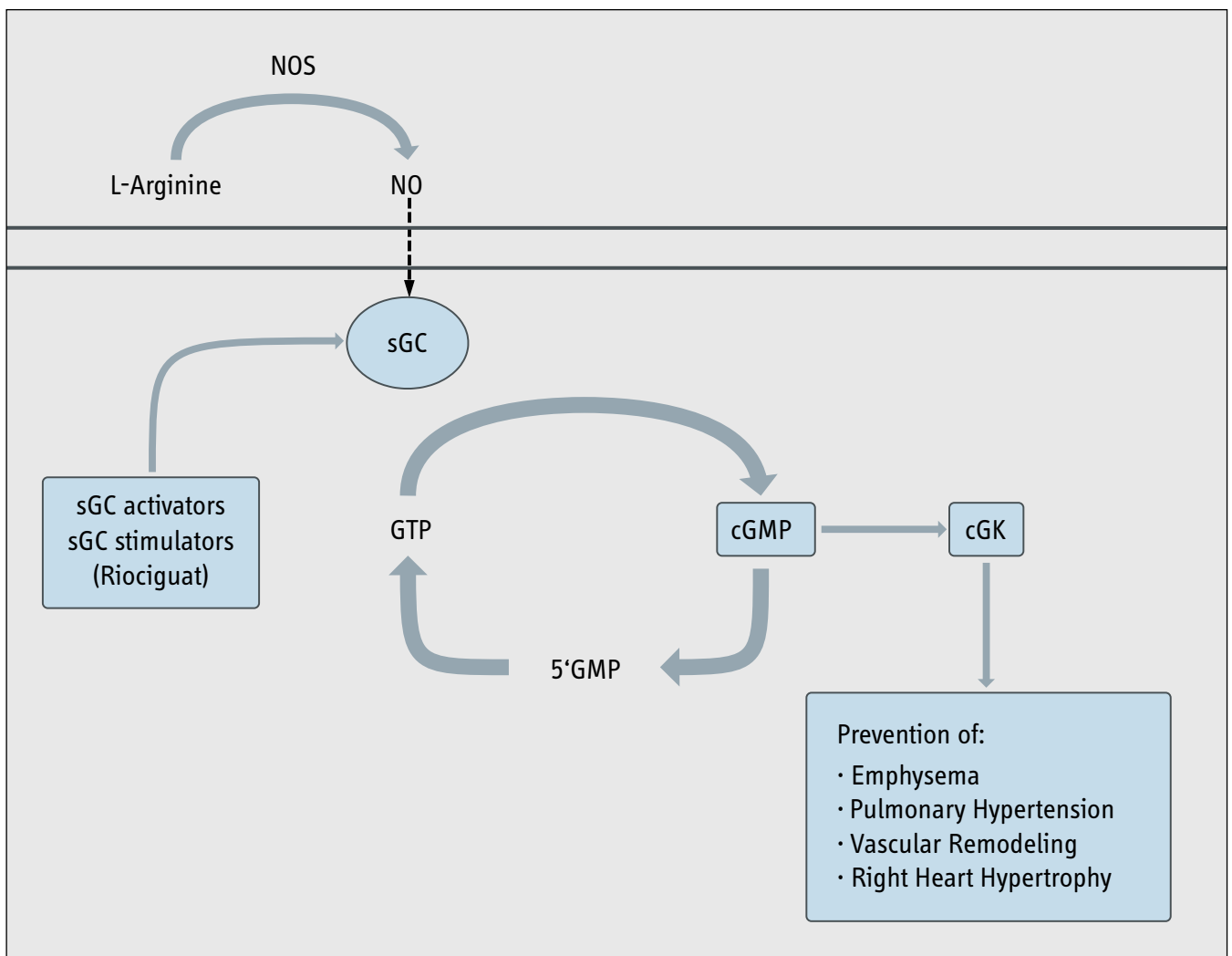


Mit Hilfe eines Mausmodells, bei welchem die Tiere chronischem Zigarettenrauch ausgesetzt sind, konnten wir zeigen, dass die vaskuläre Dysfunktion der Lunge, das pulmonal-vaskuläre Remodeling (Verdickung der Gefäßwände) und pulmonale Hypertonie (PH) der Zerstörung der Alveolen vorausgeht. Als mögliche Ursache wurde eine Heraufregulierung der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) und von Peroxynitrit vorgeschlagen. Sowohl genetische iNOS Deletion und als auch pharmakologische Hemmung schützten die Tiere vor Emphysem und der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie. In einem kurativen Ansatz konnte mit Hilfe des iNOS Inhibitors N6-(1-iminoethyl)-L-Lysin (L-NIL) die manifeste Erkrankung geheilt werden. Weiterhin konnten wir mittels einer

Untersuchung mit chimären Mäusen feststellen, dass die Entstehung der PH von iNOS aus Zellen, welche dem Knochenmark entstammen, abhängig ist. Die Entstehung des Emphysems hingegen war von iNOS aus Zellen, die nicht dem Knochenmark entstammen, abhängig. Beim Vergleich unserer Ergebnisse mit Untersuchungen an Lungengewebe von COPD Patienten im Endstadium der Erkrankung konnten wir eine ähnliche Regulation und ähnliche strukturelle Lungenveränderungen wie in den Lungen der Mäuse feststellen.

(Nachdruck aus Cell, 147(2), Seimetz et al., Inducible NOS Inhibition Reverses Tobacco-Smoke-Induced Emphysema and Pulmonary Hypertension in Mice. Pages 293-305. Nachdruck mit Genehmigung von Elsevier.)

Forschungshighlight #2:



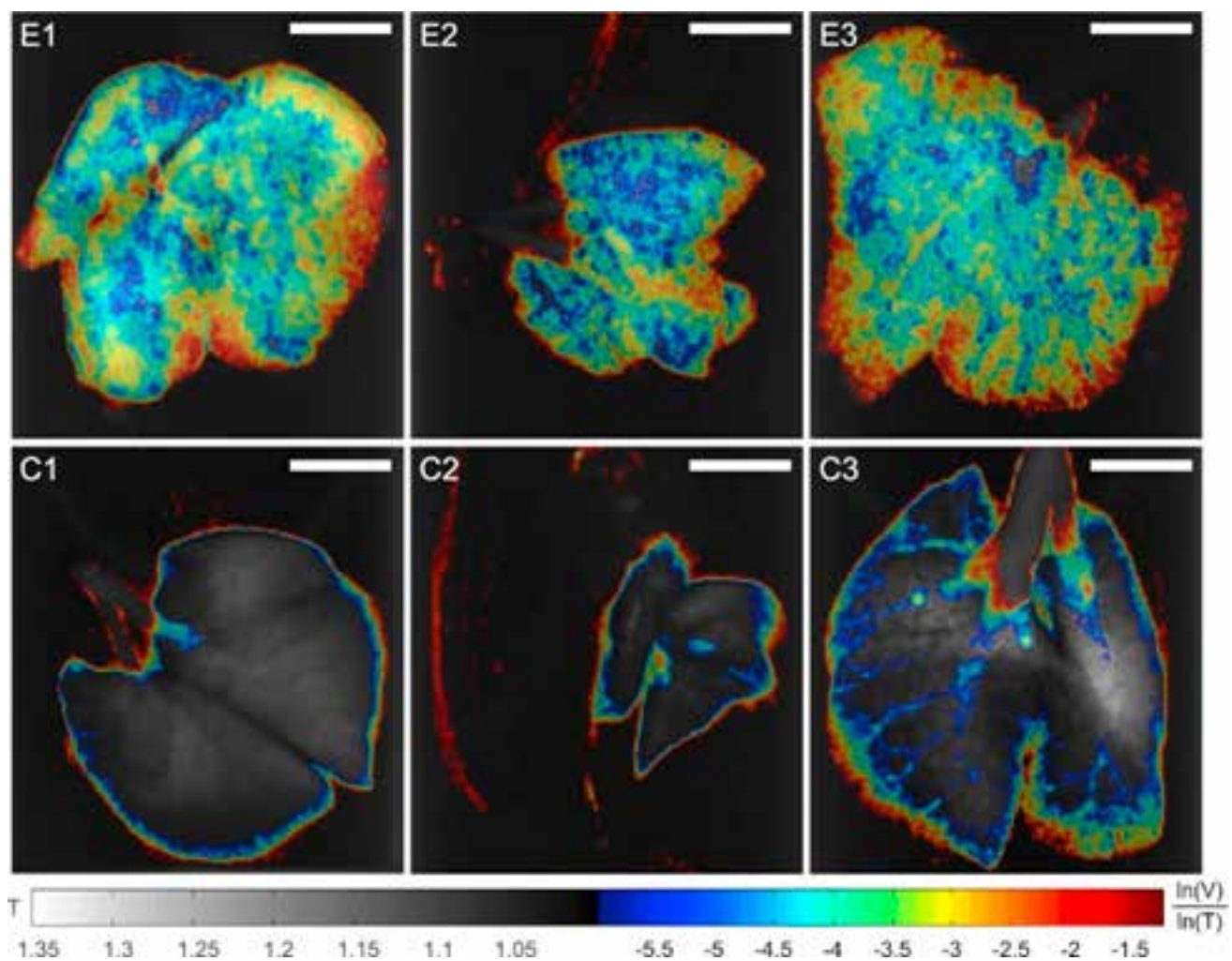
Präventive Riociguat Behandlung in einem Rauchmodell

Wir stellten die Hypothese auf, dass die lösliche Guanylatcyclase ein Zielgen von ONOO- darstellt und behandelten deshalb Mäuse in einem präventiven Ansatz mit dem lösliche-Guanylatcyclase-Stimulator Riociguat, gleichzeitig wurden die Tiere Zigarettenrauch ausgesetzt. Eine Behandlung mit Riociguat verhinderte die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie und eines Emphysems,

was zu der Annahme führt, dass die Herunterregulierung essentieller Untereinheiten der löslichen Guanylatcyclase einen Mechanismus darstellen könnte, welcher zur Entstehung dieser Erkrankung beiträgt.

NO: Stickstoffmonoxid, NOS: Stickstoffmonoxid Synthase; sGC: soluble guanylate cyclase, lösliche Guanylatcyclase)

Forschungshighlight #3:



In frühen Stadien eines Emphysems sind Änderungen der Röntgenschwächungsprofile mittels absorptionsbasierter Radiographie nicht detektierbar. Um die morphologischen Veränderungen des alveolären Netzwerkes im Krankheitsverlauf überwachen zu können, schlagen wir die Verwendung eines Dunkelfeldmodus vor, welcher von der Kleinwinkelstreuung des Gewebes in der Probe abhängig ist. In Kombination mit einer absorptionsbasierten Bildgebung lässt sich mit dem Dunkelfeldmodus besser zwischen

gesundem und emphysematösem Lungengewebe in den Mausmodellen unterscheiden.

Die Abbildung zeigt multimodale Projektionen von drei emphysematösen Lungengewebebeobachtungen (E1, E2, E3) sowie drei Kontrollproben (C1, C2, C3). Um die Unterscheidung von gesundem und emphysematösem Lungengewebe im Scatter Plot sichtbar zu machen, eignen sich Schwellenwerte aus dem Quotienten der Logarithmen des Dunkel-

feldkontrastes und den Transmissionswerten $\ln(V)/\ln(T)$ = -6 and $\ln(V)/\ln(T)$ = -1.2. In einzelnen Projektionen wurde das konventionelle Transmissions-Kontrastbild mit den entsprechenden Pixeln überlagert. Die Farben entsprechen $\ln(V)/\ln(T)$. Die Standardtransmission ist in der linearen grauen Skala dargestellt, mit Transmissionswerten (normalisiert zu Wasser) zwischen 1 und 1.35.

Der materialabhängige Quotient $\ln(V)/\ln(T)$ ist auf einer Farbskala zwischen -6 und -1.2 dargestellt, dabei entsprechen die höheren Werte (gelb, rot) niedrigerer Streuung bei gleicher Transmission und damit einem größeren Alveolendurchmesser (Maßstabskala: 5 mm; PNAS 2012; 109:17880-5, © National Academy of Sciences).

Forschungshighlight #4:

Cohorts and Clinical Trials COSYCONET

COPD – Systemic Consequences & Comorbidities

Primary aim

- Extrapulmonary organ manifestations / disorders → risk for progression of COPD

Secondary aims

- patterns of extrapulmonary disorders (functional, clinical, systemic)
- morbidity, mortality, prognosis, comparison with population data
- development / time course of extrapulmonary disorders
- novel phenotypes of COPD
- impact of systemic inflammation, clinical value of blood markers
- role of age / premature ageing
- health care utilization due to comorbidities

COSYCONET ist eine große COPD Patientenkohorte für longitudinale Studien, bei denen besonders die Komorbiditäten im Fokus stehen. Kardiovaskuläre Komorbiditäten, welche die Todesursache für ungefähr ein Drittel der COPD Patienten, unabhängig vom Krankheitsstadium, darstellen, werden hier objektiv durch die Messung des Knöchel-Arm Indexes und mittels Echokardiographie erfasst. Die Untersuchungen werden nach den aktuellen Standards der Kardiologie durchgeführt.

Die DZL Partner, welche an diesem Projekt beteiligt sind, haben bereits ungefähr 1000 Patienten rekrutiert, fast die Hälfte der Studienpopulation. Die Patienten sind sehr gut charakterisiert und stellen eine solide Basis für die Erforschung der COPD im DZL dar. Dies soll auf der Ebene der Grundlagenforschung, von der Untersuchung von Biomaterialien bis hin zu therapeutischen Interventionen und zu Behandlungsmodellen für chronische Krankheiten geschehen.

Anzahl der Publikationen der DZL Wissenschaftler im Jahr 2012 – Disease Area COPD: 54

Top Publikationen 2012

1. Röpcke S, Holz O, Lauer G, Müller M, Rittinghausen S, Ernst P, Lahu G, Elmlinger M, Krug N, Hohlfeld JM. Repeatability of and Relationship between Potential COPD Biomarkers in Bronchoalveolar Lavage, Bronchial Biopsies, Serum, and Induced Sputum. *PLoS One*. 2012;7(10):e46207.
2. Cockayne DA, Cheng DT, Waschki B, Sridhar S, Ravindran P, Hilton H, Kourteva G, Bitter H, Pillai SG, Visvanathan S, Müller KC, Holz O, Magnussen H, Watz H, Fine JS. Systemic biomarkers of neutrophilic inflammation, tissue injury and repair in COPD patients with differing levels of disease severity. *PLoS One*. 2012;7(6):e38629.
3. Waschki B, Spruit MA, Watz H, Albert PS, Shrikrishna D, Groenen M, Smith C, Man WD, Tal-Singer R, Edwards LD, Calverley PM, Magnussen H, Polkey MI, Wouters EF. Physical activity monitoring in COPD: compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study. *Respir Med*. 2012 Apr;106(4):522-30.
4. Schleede S, Meinel FG, Bech M, Herzen J, Achterhold K, Potdevin G, Malecki A, Adam-Neumair S, Thieme SF, Bamberg F, Nikolaou K, Bohla A, Yildirim AÖ, Loewen R, Gifford M, Ruth R, Eickelberg O, Reiser M, Pfeiffer F. Emphysema diagnosis using X-ray dark-field imaging at a laser-driven compact synchrotron light source. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Oct 30;109(44):17880-5.
5. Annoni, R., T. Lanças, R. Yukimatsu Tanigawa, M. de Medeiros Matsushita, S. de Morais Fernezlian, A. Bruno, L. Fernando Ferraz da Silva, P.J. Roughley, S. Battaglia, M. Dolhnikoff, P.S. Hiemstra, P.J. Sterk, K.F. Rabe and T. Mauad. 2012. Extra-cellular matrix composition in COPD. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 40:1362-73.

Zystische Fibrose

Disease Area-Leiter

Prof. Dr. Marcus Mall (TLRC)

Beteiligte DZL-Partnerstandorte

Prof. Dr. Dr. Burkhard Tümmler (BREATH)

Anzahl beteiligter Wissenschaftler

BREATH, UGMLC, TLRC, ARCN

17

Die Zystische Fibrose (CF) ist die häufigste genetisch verursachte, in frühem Lebensalter eintretende, immer noch tödliche Form einer chronischen, obstruktiven Lungenerkrankung und betrifft ungefähr 1:2500 Neugeborene in der eurasischen Bevölkerung. Durch Fortschritte der symptomatischen Behandlungsmöglichkeiten und standardisierte Therapien ist das mittlere Überlebensalter der Patienten in Deutschland bereits auf ungefähr 40 Jahre gestiegen.

Nichtsdestotrotz gibt es bisher keine Therapie, die CF ursächlich bekämpft. Das Ziel der Forschungsgruppe Zystische Fibrose ist daher, den momentanen Wissensstand bezüglich der Pathogenese der Erkrankung zu verbessern und dieses Wissen anzuwenden, um neue Strategien zur Vermeidung und Behandlung der Zystischen Fibrose zu entwickeln.

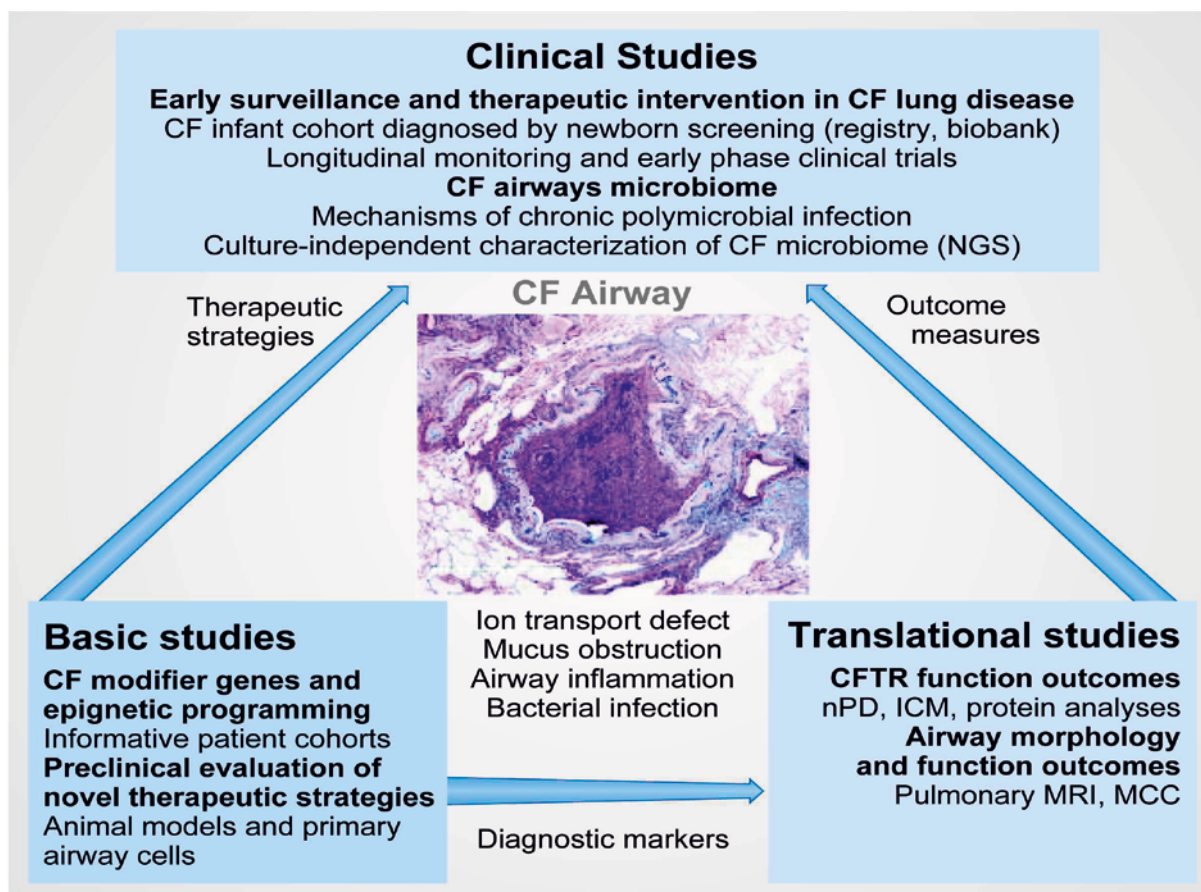


Abbildung: Forschungsstrategie der Disease Area Zystische Fibrose

Ziele für das Jahr 2012 – Zystische Fibrose

Ziel 1 – CF Grundlagenforschung: Von krankheitsmodifizierenden Genen zu neuen therapeutischen Ansätzen

- Krankheitsmodifizierende Gene der CF-Lungenerkrankung
 - Identifikation krankheitsmodifizierender Gene in einem Mausmodell der CF Lungenerkrankung
- Epigenetische Programmierung der CF-Lungenerkrankung
 - Sequenzierung des genetischen Antikörper- und T-Zellrezeptorrepertoires bei monozygoten Zwillingen mit CF
- Präklinische Evaluation neuer mukolytischer und anti-entzündlicher Therapien in einem Mausmodell der CF Lungenerkrankung
 - Präklinische Evaluation von rehydrierenden und mukolytischen Strategien (hypertones Kochsalz, langwirksame Natrium-Kanal Blocker) in β ENaC-überexprimierenden Mäusen

Ziel 2 – Translationale CF Forschung: Biomarker und klinische Endpunkte

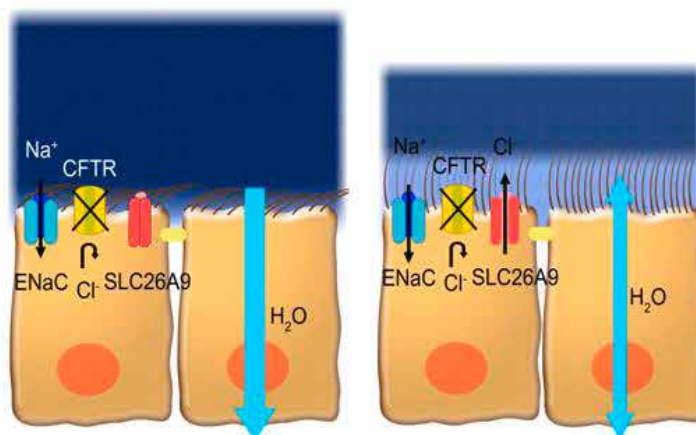
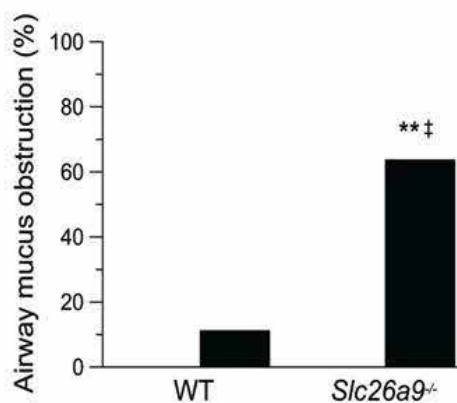
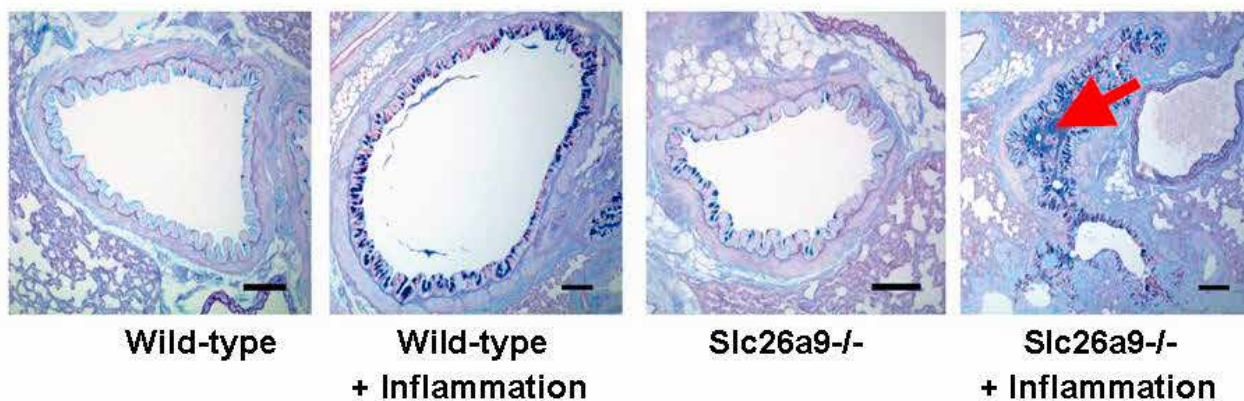
- Messung der CFTR-Funktion ex vivo und in vivo
 - Standardisierung und Evaluation von funktioneller und biochemischer CFTR-Analytik (nPD, ICM und CFTR Immunoblots)
 - Evaluation und Einsatz der CFTR-Analytik (nPD, ICM und CFTR Immunoblots) zur Verbesserung der CF-Diagnostik
- Morphologie und Funktion der Atemwege: Lungen-MRT und mukoziliäre Clearance
 - Entwicklung und Evaluation morphologischer und funktioneller MRT Scores zum non-invasiven diagnostischen Monitoring der CF
 - Evaluation der Lungen-MRT als neuen Endpunkt bei klinischen Studien (Interventionen: Antibiotika, Physiotherapie, inhalative Mukolytika)
 - Anwendung der Lungen-MRT zur longitudinalen Untersuchung der Lungenerkrankung in einer CF-Neugeborenen-Screening Kohorte

Ziel 3 – Klinisches CF Forschungsprogramm

- Diagnostik und Therapie der frühen CF-Lungenerkrankung
 - Etablierung und Validierung eines biochemischen Neugeborenen-Screenings auf CF
 - Aufbau einer Kohorte von im Neugeborenen-Screening früh diagnostizierten CF-Patienten
 - Longitudinale Untersuchungen früher Veränderungen sowie des Spontanverlaufs der Lungenerkrankung in der CF-Neugeborenen-Screening-Kohorte
- Mikrobiom der CF Atemwege
 - Untersuchung des Mikrobioms der oberen und unteren Atemwege von CF-Patienten mit Hilfe von kulturunabhängigen Verfahren (NGS) vor, während und nach pulmonaler Exazerbation

Forschungshighlights 2012 – Zystische Fibrose

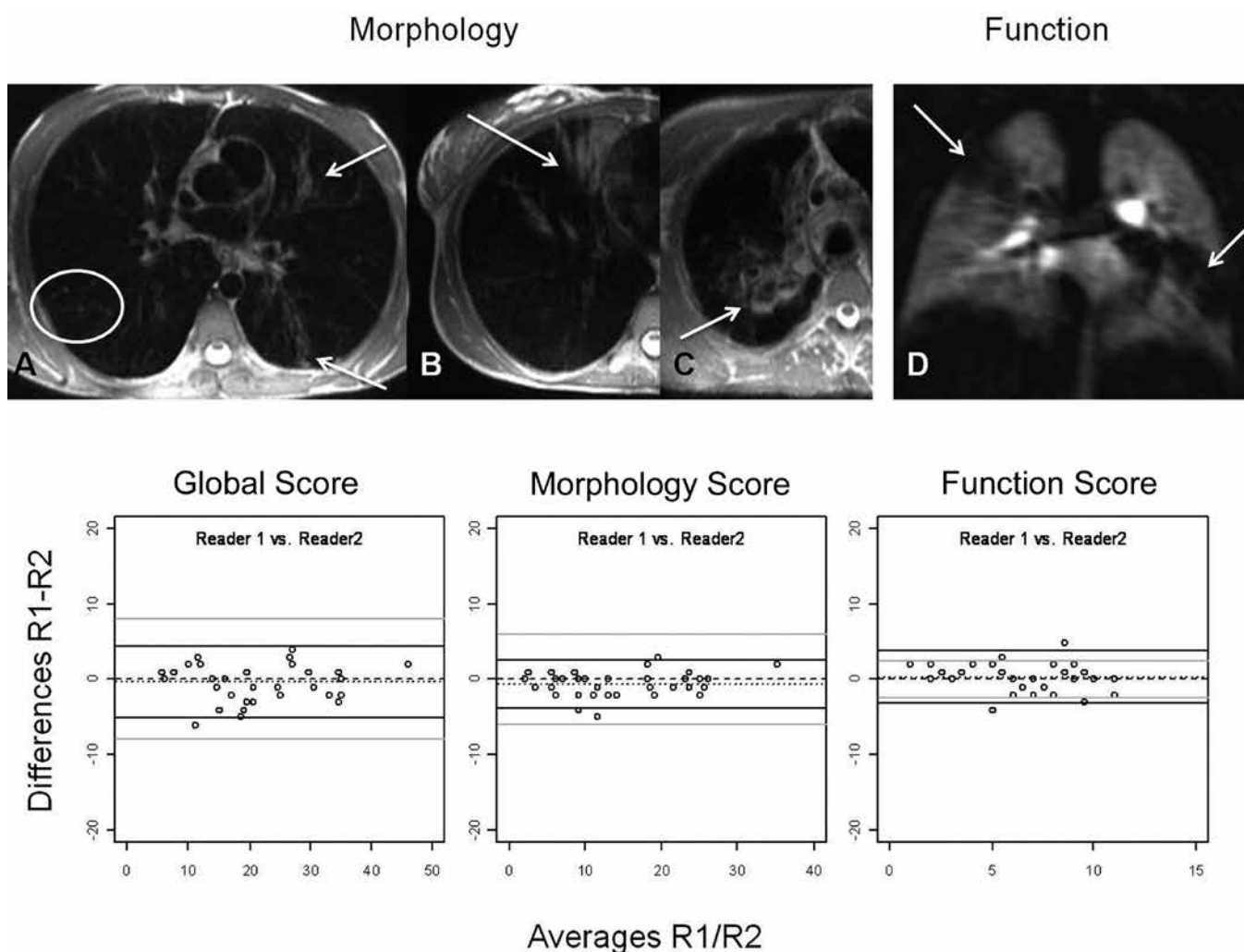
Forschungshighlight #1:



Eine Austrocknung der Atemwegsoberflächen bei Zystischer Fibrose führt zu mukoziliärer Fehlfunktion und Obstruktion der Atemwege durch zähen Schleim. Unterschiedliche Chloridkanäle sind in der Lage, die defekte Salz- Wassersekretion, welche die Austrocknung der Atemwegsoberflächen verursacht, durch den CFTR-Kanal zu kompensieren. Damit könnte der Defekt, welcher der chronischen Lungenerkrankung der CF Patienten zugrunde

liegt, umgangen werden. Anhand von Studien mit Wildtyp-Mäusen und Mäusen, welchen der Slc26a9 Chlorid Kanal (Slc26a9^{-/-}) fehlt, konnten wir zeigen, dass die Aktivierung dieses Kanals die übermäßige Mukusproduktion in den entzündeten Atemwegen verhindert. Anhand dieser Ergebnisse identifizierten wir Slc26a9 als einen neuen therapeutischen Ansatzpunkt bei Zystischer Fibrose (J Clin Invest 2012; 122: 3629-34).

Forschungshighlight #2:

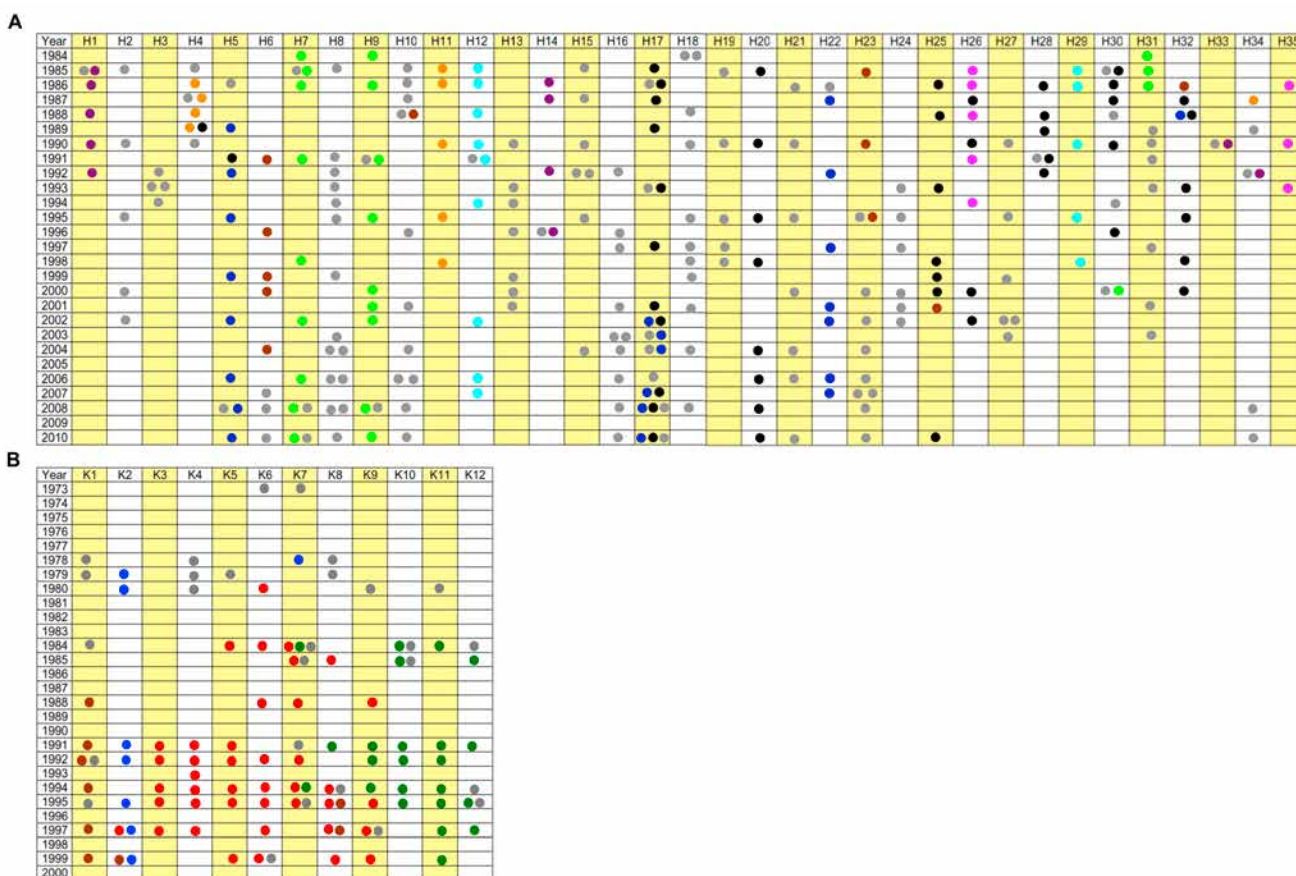


Kürzlich konnten wir anhand von computertomographischen Studien zeigen, dass bereits in Säuglingen und Kleinkindern mit Zystischer Fibrose Strukturveränderungen in der Lunge erkennbar sind, oft bereits bevor respiratorische Symptome auftreten. Langfristig ist die Verwendung der CT zur lebenslänglichen Überwachung jedoch durch die kumulierende Strahlendosis begrenzt. Deshalb ist die Entwicklung nicht invasiver Detektions- und Überwachungstechniken für lungenkranke CF Patien-

ten besonders wichtig. Aus diesem Grund haben wir ein Magnetic Resonance Imaging (MRI) und ein passendes Scoring System für eine semiquantitative Beurteilung der strukturellen und funktionellen Abnormalitäten bei CF Patienten entwickelt und geprüft. Dieser optimierte MRI Score ist nun für nicht invasives Monitoring und als Endpunkterfassung in klinischen Studien ohne Strahlung verfügbar (Eur J Radiol 2012;81:1321-9).

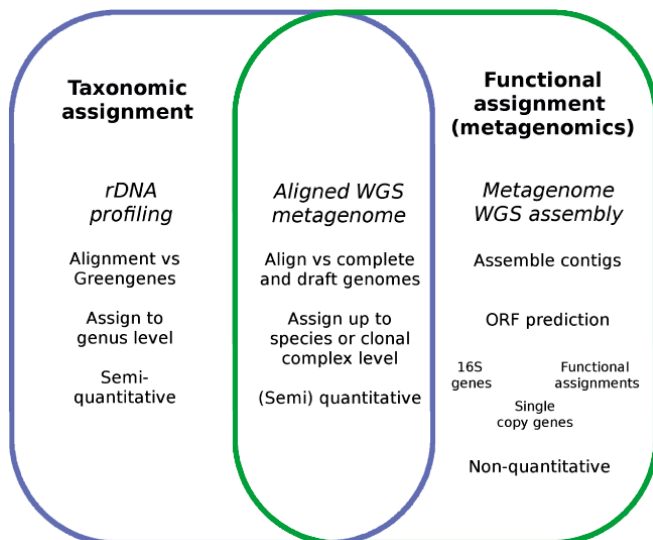
Forschungshighlight #3:

Molekulare Epidemiologie chronischer Atemwegsinfektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Personen mit zystischer Fibrose (CF) in den Kliniken Hannover (A) und Kopenhagen (B). Bakterielle Klone, die besonders häufig in der Umwelt und bei erkrankten Patienten vorkommen, sind farbig markiert. Während die Patienten in Hannover meistens chronisch mit den Klonen besiedelt waren, mit denen sie sich ursprünglich infiziert hatten, führte eine Superinfektion in der Klinik in Kopenhagen zur Verbreitung von zwei dominanten Klonen (grün und rot).



(mit Genehmigung von PLoS One 2012;7:e50731)

Forschungshighlight #4:



(mit Genehmigung von *Environmental Microbiology* (2013) 15(1), 1–5)

Die Analyse der Zusammensetzung der Mikrobiome in den Atemwegen der CF Patienten kann durch Alignment (blau) oder Assembly (grün) von Sequenzabschnitten durchgeführt werden. Wir haben Protokolle für Laborstudien und eine Software für Whole Metagenome Shotgun (WGS) Sequencing entwickelt. Mit Hilfe von WGS können wir funktionale Untersuchungen des Genpools der mikrobiellen Besiedelung durchführen, die über die Zusammensetzung der Besiedelung bis hin zur Ebene der klonalen Komplexe Aufschluss geben.

Anzahl der Publikationen der DZL Wissenschaftler im Jahr 2012 – Disease Area zystische Fibrose: 21

Top Publikationen 2012

1. Anagnostopoulou P, Riederer B, Duerr J, Michel S, Binia A, Agrawal R, Liu X, Kalitzki K, Xiao F, Chen M, Schatterny J, Hartmann D, Thum T, Kabesch M, Soleimani M, Seidler U, Mall MA. SLC26A9-mediated chloride secretion prevents mucus obstruction in airway inflammation. *J Clin Invest* 2012;122:3629-3634.
2. Eichinger M, Optazaite DE, Kopp-Schneider A, Hintze C, Biederer J, Niemann A, Mall MA, Wielputz MO, Kauczor HU, Puderbach M. Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI. *Eur J Radiol* 2012;81:1321-1329.
3. Cramer N, Wiehlmann L, Ciofu O, Tamm S, Høiby N, Tümmler B. Molecular epidemiology of chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infections in cystic fibrosis. *PLoS One*. 2012;7:e50731.
4. 2012 Nov 28. PubMed PMID: 23209821; PubMed Central PMCID: PMC3508996. Wiehlmann L, Cramer N, Ulrich J, Hedtfeld S, Weissbrodt H, Tümmler B. Effective prevention of *Pseudomonas aeruginosa* cross-infection at a cystic fibrosis centre – results of a 10-year prospective study. *Int J Med Microbiol*. 2012;302:69-77.
5. Johannesson B, Hirtz S, Schatterny J, Schultz C, Mall MA. CFTR Regulates Early Pathogenesis of Chronic Obstructive Lung Disease in ENaC-Overexpressing Mice. *PLoS ONE* 2012;7:e44059.
6. van Barneveld A, Zander I, Hyde R, Länger F, Simon A, Krüger M, Ballmann M, Derichs N, Tümmler B. Immunochemical analysis of mutant CFTR in lung explants. *Cell Physiol Biochem* 2012; 30:587-95.

Pneumonie und akutes Lungenversagen

Disease Area-Leiter

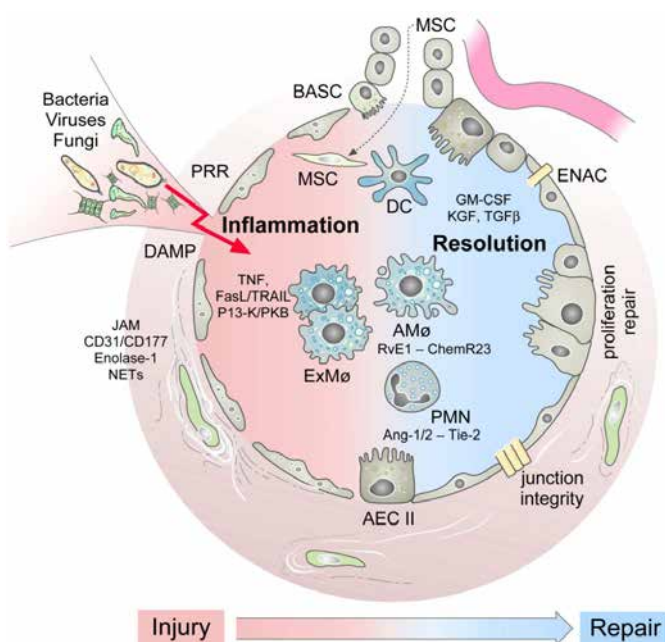
Beteiligte DZL-Partnerstandorte
Anzahl beteiligter Wissenschaftler

Prof. Dr. Jürgen Lohmeyer (UGMLC)
Prof. Dr. Tobias Welte (BREATH)
ARCN, BREATH, UGMLC, TLRC, CPC-M
25

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 unterstreicht das Fehlen einer Therapiemöglichkeit für die verheerendste aller Lungeninfektionen, das akute respiratorische Syndrom (ARDS), verbunden mit einer inakzeptablen Mortalitätsrate, den dringenden Bedarf für neue effektive Therapieansätze. Das DZL plant, die molekularen Mechanismen, welche der Sensorik und den Signalwegen als Reaktion auf einen mikrobiellen Angriff und der entzündlichen Infiltrierung zugrunde liegen, aufzuklären, mit dem Ziel, präzise Interventionsmöglichkeiten zu finden, mit denen akute Lungenschädigung durch Pneumonie und ARDS abgemildert werden können.

Abbildung: 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 entziffern, und die zellulären und die molekularen Signalwege, welche die Auflösung der Entzündung und die Wiederherstellung der Alveolen verursachen, zu verstehen. Auf der Basis dieser Erkenntnisse sollen anschließend neue therapeutische Konzepte entwickelt werden.

(AEC II: alveolar type II cells, alveoläre Typ II Zellen; AMø: alveolar macrophage, alveolärer Makrophage; Ang: Angiopoietin; BASC: bronchioalveolar stem cells, bronchioalveoläre Stammzellen; DAMP: damage-associated molecular patterns, schadensassoziierte molekulare Muster; DC: dendritic cell, dendritische Zellen; ENAC: epithelial sodium channel, epithelialer Natriumkanal; ExMø: exudate macrophages, exsudative Makrophagen; FasL: Fas-ligand; FGF: Fibroblast Growth Factor, Fibroblasten Wachstumsfaktor; GM-CSF: granulocyte macrophage colony-stimulating factor, Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; JAM: junctional adhesion molecule, junctionale Adhäsionsmoleküle; NETS: neutrophil extracellular traps, extrazelluläre Neutrophilen-Falle; KGF: keratinocyte growth factor, Keratinozytenwachstumsfaktor; MSC: mesenchymal stem cell, mesenchymale Stammzellen; PI3K: Phosphatidylinositol-3 Kinase; PKB: Proteinkinase B; PNM: neutrophils; PRR: pattern recognition receptors, Mustererkennungszepatoren; RvE1: Resolvin; TGF: transforming growth factor, transformierender Wachstumsfaktor; TNF: tumor necrosis factor, Tumornekrosefaktor; TRAIL: TNF-related apoptosis inducing ligand, TNF-verwandter Apoptose induzierender Ligand)



Ziele für das Jahr 2012 – Pneumonie und akutes Lungenversagen

Ziel 1 – Pulmonale Sensoren für Erreger und Entzündungsprozesse

- Grundlagenforschung
 - Charakterisierung pulmonaler Mustererkennungsmoleküle für Erreger/Wirtsliganden
 - Evaluierung der Rolle von ‚Brush cells‘ als Sensoren mikrobieller Erreger im Bronchialbaum
- Translationale Forschungskonzepte
 - Charakterisierung der pulmonalen Wirtsabwehr von WT und CLR defizienten Mäusen bei fokaler Pneumonie
 - Nutzung von PRR (Mustererkennungsrezeptoren) auf dendritischen Zellen zur gezielten Immunmodulation
- Klinisches Forschungsprogramm
 - Erstellung von BAL-Entzündungsprofilen bei Pneumonie/ARDS Patientenkohorten

Ziel 2 – Angeborene pulmonale Immunantwort

- Grundlagenforschung
 - Analyse von Erreger-spezifischen pulmonalen Rekrutierungspfaden für Entzündungszellen bei Pneumonie/ARDS
- Translationale Forschungskonzepte
 - Etablierung der lungenspezifischen transienten Überexpression Makrophagen-relevanter Chemokine in der Maus

Ziel 3 – Entzündungsauflösung, Protektion/Regeneration der pulmonalen Schranke

- Grundlagenforschung
 - Untersuchung der Beeinflussung der pulmonalen Entzündungsabläufe durch lokale Hypoxie, endokrine Signale und die Aktivität des Ionentransports
 - Etablierung von Interventionsstrategien zur Wiederherstellung inflammatorisch geschädigter Ionentransport/Zellverbindungsstrukturen der endo/epithelialen Barriere
- Translationale Forschungskonzepte
 - Analyse der anti-inflammatorischen, entzündungsauflösenden und Alveolarreparatur vermittelnden Kapazität mesenchymaler Stammzellen
- Klinisches Forschungsprogramm
 - Durchführung einer Dosis-eskalierenden Pilotstudie mit chemisch-definierten Lipid-Infusionen bei kritisch kranken Patienten (NCTC1146821, EudraCT 2010-021018-49)

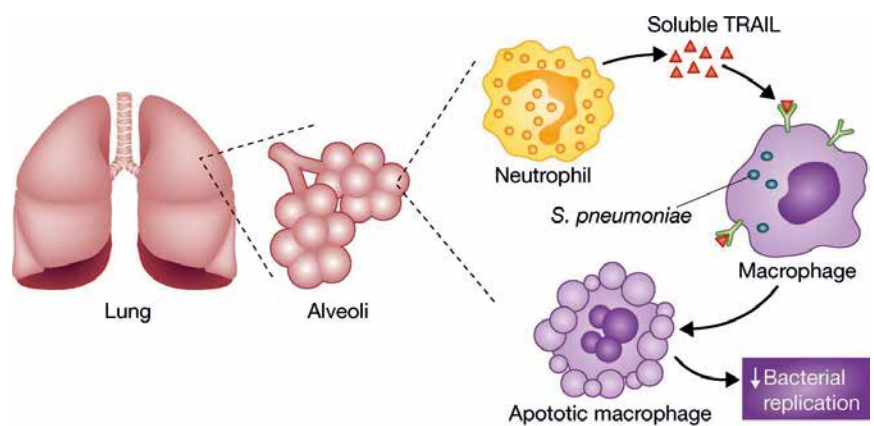
Ziel 4 – Präventive Strategien

- Etablierung eines Pneumokokken-Kolonisations-/Invasionsmodells in der Maus mit normaler versus gestörter mukoziliärer Clearance (ENaC tg)

Forschungshighlights 2012 – Pneumonie und akutes Lungenversagen

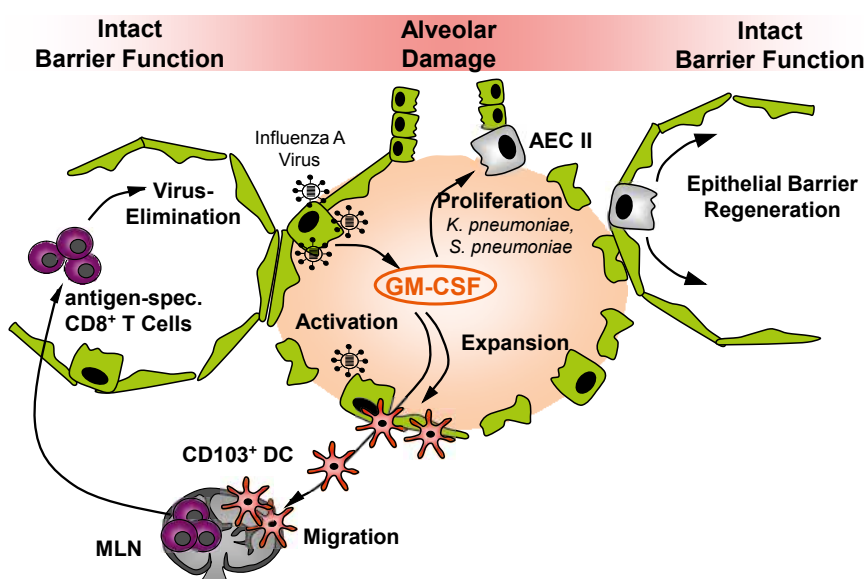
Forschungshighlight #1:

Der lösliche TNF-verwandte Apoptose-induzierende Ligand (TRAIL) spielt eine zentrale Rolle bei der Kontrolle der bakteriellen Ausbreitung in der Pneumokokken-Pneumonie in Mäusen. Eine therapeutische Anwendung von TRAIL verbesserte die schützende Immunität der Lunge gegenüber *S. pneumoniae*, reduzierte die bakterielle Belastung in den Alveolen und steigerte die Überlebensrate (Steinwede et al., J Exp Med 209: 1937, 2012). Nun wird untersucht, ob dieser Ansatz für eine bessere Behandlung der bakteriellen Lungenentzündung beim Menschen angewendet werden kann.



(Abbildung (c) Benedict and Ware 2012. Originalpublikation aus J Exp Med. doi0.1084/jem.20122235)

Forschungshighlight #2:

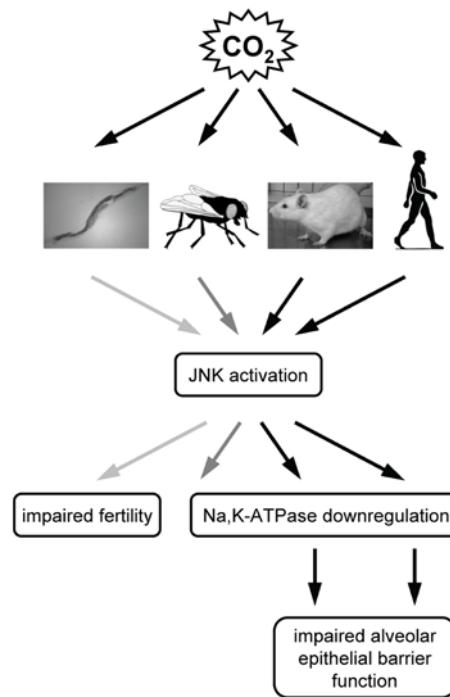


Die Influenza-induzierte Lungenentzündung ist durch eine virale Replikation in den Alveolen, schwerwiegende Verletzung des alveolären Epithels und einen Verlust der alveolär-epithelialen Schrankenfunktion gekennzeichnet. Die therapeutische Anwendung von GM-CSF verstärkt die dendritische Zellen-basierte und die T-Zell-basierte anti-virale Immunität und unterstützt die Regeneration des Epithels und die Wiederherstellung der intakten alveolär-epithelialen Schrankenfunktion. Sekundärinfektionen mit Bakterien finden seltener statt. (Unkel et al., J Clin Invest 122:3652, 2012).

(AEC II: alveolar type II cells, alveoläre Typ II Zellen; DC: Dendritic Cell, dendritische Zelle; GM-CSF: granulocyte macrophage colony-stimulating factor, Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor; MLN: mediastinal lymph node, mediastinaler Lymphknoten)

Forschungshighlight #3:

Entdeckung eines evolutionär konservierten CO_2 -induzierten Effekts: Erhöhte CO_2 -Level aktivieren innerhalb kurzer Zeit Jun-Kinase (JNK) in *C. elegans*, *Drosophila*, Rattenlungen und humanen alveolär-epithelialen Zellen. In *C. elegans* (hellgraue Pfeile) führt dies zu einer Verminderung der Fertilität. In *Drosophila* (dunkelgraue Pfeile) sowie in alveolärem Epithel von Ratten und Menschen (schwarze Pfeile) führt die hyperkapnieinduzierte JNK-Aktivierung zu verminderter Membranstabilität der Na,K-ATPase, was eine Störung der Barrierefunktion des alveolären Epithels der Säugetiere nach sich zieht. Dieser grundlegende Mechanismus könnte zu den Lungenfunktionsabnormalitäten bei hyperkapnischen Patienten, wie z.B. COPD-Patienten oder Patienten mit Kyphoskoliose mit einer Dysfunktion der Atemmuskulatur oder bei Hyperkapnie bei künstlich beatmeten ARDS Patienten beitragen.



(Abbildung aus PLoS ONE Vadasz et al 7:e46696, 2012)

Anzahl der Publikationen der DZL Wissenschaftler im Jahr 2012 – Pneumonie und akutes Lungenversagen: 41

Top Publikationen 2012

1. Buchäcker Y, Rummel S, Vohwinkel CU, Gabrielli NM, Grzesik BA, Mayer K, Herold S, Morty RE, Seeger W, Vadász I. Megalin mediates transepithelial albumin clearance from the alveolar space of intact rabbit lungs. *J Physiol.* 590(20):5167-5181, 2012.
2. Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, Lochnit G, Barreto G, Galuska SP, Lohmeyer J, Preissner KT. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. *PLoS One* 2012; 7:1-14 (e32366).
3. Steinwede K, Henken S, Bohling J, Maus R, Ueberberg B, Brumshagen C, Brincks EL, Griffith TS, Welte T, Maus UA. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) exerts therapeutic efficacy for the treatment of pneumococcal pneumonia in mice. *J Exp Med* 209:1937-1952, 2012.
4. Unkel B, Hoegner K, Clausen BE, Lewe-Schlosser P, Bodner J, Gattenloehner S, Janßen H, Seeger W, Lohmeyer J, Herold S. Alveolar epithelial cells orchestrate DC function in murine viral pneumonia. *J Clin Invest* 2012; 122:3652-64.
5. Vadász I, Dada LA, Briva A, Helenius IT, Sharabi K, Welch LC, Kelly AM, Grzesik BA, Budinger GR, Liu J, Seeger W, Beitel G, Gruenbaum Y, Sznajder JI. Evolutionary conserved role of c-Jun-N-terminal kinase in CO_2 -induced epithelial dysfunction. *PLoS ONE.* 7(10):e46696, 2012

Interstitielle Lungenerkrankung (Diffuse Parenchymal Lung Disease, DPLD)

Disease Area-Leiter

Beteiligte DZL-Partnerstandorte
Anzahl beteiligter Wissenschaftler

Prof. Dr. Oliver Eickelberg (CPC-M)
Prof. Dr. Andreas Günther (UGMLC)
BREATH, UGMLC, TLRC, CPC-M
31

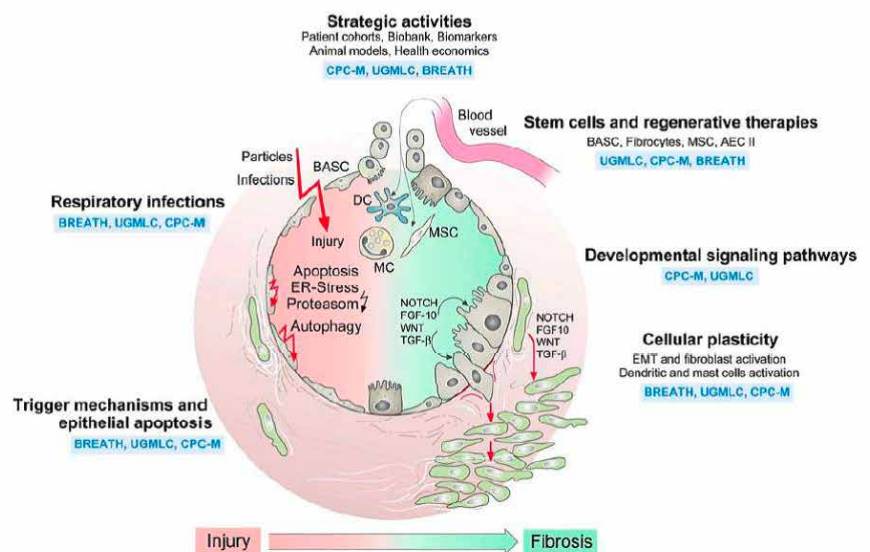
Unter dem Begriff Interstitielle Lungenerkrankung werden mehr als 100 unterschiedliche Krankheitsbilder zusammengefasst, unter anderem die fortschreitende Fibrose des Lungeninterstitiums, Veränderungen der Lungenarchitektur und Lungenversagen. Fibrotische Veränderungen im Rahmen einer DPLD können als Folge einer akuten oder chronischen Lungenverletzung, ausgelöst durch Chemotherapie, Einatmen von Toxinen, Kollagengefäßkrankheit, mechanische Beatmung oder ohne bekannte Ursache (idiopathische interstitielle Pneumonie) auftreten. Bei den meisten Patienten weist die Erkrankung ohne eine medikamentöse Behandlung eine schlechte Prognose auf. Eine Form der DPLD, die idiopathische Lungenfibrose (IPF), zeigt einen besonders schnell fortschreitenden, verheerenden und immer tödlichen Krankheitsverlauf, welcher mit Medikamenten kaum kontrollierbar ist. Lediglich durch eine Lungentransplantation lässt sich das Leben der IPF Patienten verlängern. Da hier ein besonders großer medizinischer Bedarf besteht, konzentriert sich die Disease Area DPLD in ihrem Arbeitsprogramm besonders auf IPF: Das DZL strebt die Identifizierung neuer molekularer Konzepte und therapeutischer Angriffspunkte für

die IPF an, in der Erwartung, dass sich diese dann möglicherweise auch bei Patienten mit anderen Formen der DPLD anwenden lassen.

Die Abbildung zeigt die angestrebten Ziele der Disease Area DPLD. Zusätzlich zu den strategischen Aktivitäten, die auf die Etablierung neuer Modelle für Lungenfibrose und den erleichterten Zugang zu fibrotischem Patientenmaterial ausgerichtet sind, erforscht die Disease Area DPLD die die Krankheit auslösenden initialen Mechanismen und die maßgeblichen sekundären Ursachen wie Atemwegsinfektionen. Außerdem unter-

suchen die Wissenschaftler die Rolle der Reaktivierung von Signalwegen aus der Lungenentwicklung für die Entstehung von fibrotischem Gewebe, vor allem im Hinblick auf die Bedeutung der zellulären Plastizität. Dabei prüfen sie insbesondere die therapeutische Möglichkeit von zellbasierten Therapien bei DPLDs.

(AEC II: alveolar type II cells, alveoläre Typ II Zellen; BASC: bronchioalveolar stem cells, bronchioalveoläre Stammzellen; DC: dendritic cell, dendritische Zelle; FGF: Fibroblast Growth Factor, Fibroblastenwachstumsfaktor; MC: mast cell, Mastzelle; MSC: mesenchymal stem cell, mesenchymale Stammzelle; TGF: transforming growth factor, transformierender Wachstumsfaktor)



Ziele für das Jahr 2012 – DPLD

Ziel 1 – Strategische Initiative

- Homogenisierung gemeinsamer Patientenregister
- Etablierung zusätzlicher Tiermodelle zur Lungenfibrose und broncho-pulmonaler Dysplasie (BPD)
- Evaluierung von Kosten und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Wirtschaftlichkeit neuer Therapieansätze

Ziel 2 – Auslösende Mechanismen für DPLD und epitheliale Apoptose

- Ausweisung der Rolle von single ER stress Signalwegen und ausführenden Molekülen
- Entschlüsselung der Rolle von proteasomalen Faktoren bei der Regulation des Überlebens, des Stresses und der Apoptose von Zellen
- Identifikation der Rolle der Autophagie und lysosomalen Stresses bei Lungenfibrosen

Ziel 3 – Entwicklungs-Signalwege bei DPLD

- Erstellung und Analyse transgener Tiermodelle mit epithelialelem cell-lineage tracing
- Identifikation von kritischen zelltypspezifischen Komponenten des FGF, Wnt und Notch Signalweges in DPLD

Ziel 4 – Zelluläre Plastizität und „Crosstalk“ bei DPLD

- Beschreibung des zeitlichen Ablaufs und der pathologischen Relevanz von epithelial-mesenchymaler Transition bei IPF
- Identifikation von Schlüsselmolekülen beim Umbau der extrazellulären Matrix bei IPD und BPD
- Evaluierung geeigneter Indikatoren/Variablen, die die frühe Diagnose von Veränderungen der Lunge erlauben (zur Prävention der Entwicklung von BPD)

Ziel 5 – Respiratorische Infektionen bei Lungenfibrose

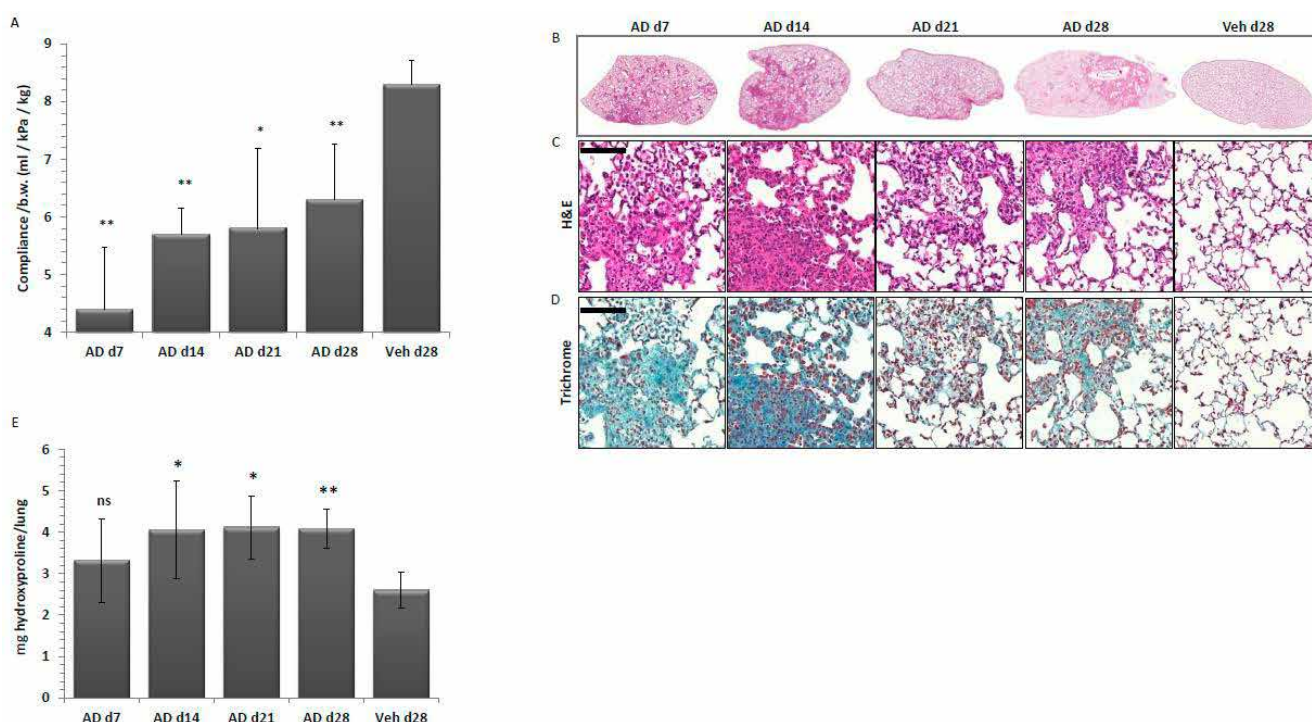
- Aufklärung der Auswirkung von gram+/gram- Bakterien bei der Ausbildung einer Lungenfibrose
- Aufklärung des Einflusses der Lungenfibrose auf die Clearance von Pathogenen aus der Lunge

Ziel 6 – Stamm-/Vorläuferzellen und regenerative Therapien bei DPLD

- Charakterisierung der Verbreitung und Funktion von bronchialen alveolären Stammzellen (BASC)
- Evaluierung der Eignung von Fibrozyten als (vorhersagender) Biomarker in DPLD
- Identifikation und Charakterisierung geeigneter Zellpopulationen und Applikationsstrategien

Forschungshighlights 2012 – DPLD

Forschungshighlight #1:

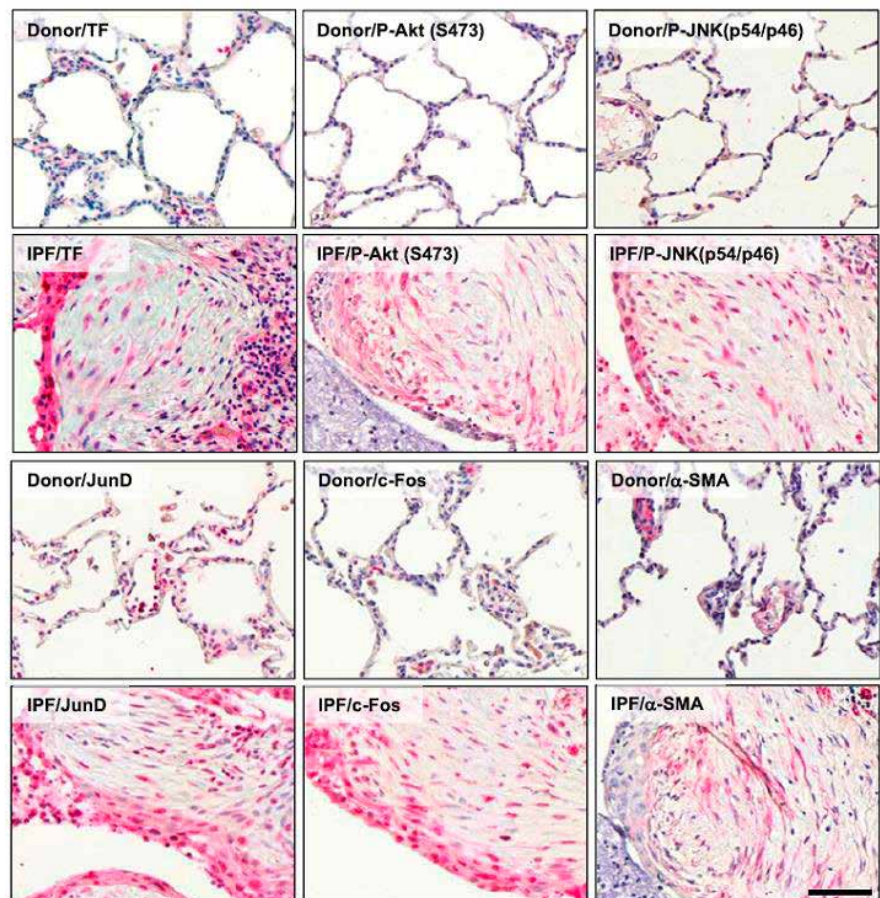


Ein neues Modell der amiodaroninduzierten Lungenfibrose in Mäusen. Amiodaron (Ad) ist ein weit verbreitetes und hochwirksames Medikament gegen Arrhythmien. Durch seine amphiphile Beschaffenheit gelangt Amiodaron in das lysosomale Kompartiment der menschlichen Zelle, so dass die Konzentration dort im Vergleich zu der Konzentration im Serum 500-fach erhöht ist. 2-4% der dauerhaft amiodaronbehandelten Patienten entwickeln eine schwere Lungenfibrose mit einer komplexen Bandbreite an histopathologischen Anzeichen, wie einer „usual interstitial pneumonia, UIP“, also einer üblichen interstitiellen Pneumonie, welche auch bei IPF auftritt. DZL Wissenschaftler haben ein neues Mausmodell für Lungenfibrose entwickelt, das auf der transbronchialen Applikati-

on von Amiodaron basiert. Bereits am Tag 7 nach der Behandlung entwickelt sich in diesem Modell eine massive Lungenfibrose, messbar über die Lungencompliance, also die Lungen„steifigkeit“ (oben links in der Abbildung), den Hydroxyprolinegehalt der Lunge (unten links) und mit Hilfe von histologischer Darstellung der Lungen (oben rechts). Die Fibrose bleibt bis zum Tag 28 nach der Behandlung bestehen. Untersuchungen an diesem Modell haben gezeigt, dass hier – wie in IPF – eine massive Apoptose der alveolären Typ II Zellen stattfindet, teilweise aufgrund von unerwünschter Aktivierung von autophagischen Signalwegen. Dabei spielen Entzündungen keine große Rolle, was ebenfalls auf eine Ähnlichkeit mit der Erkrankung IPF hinweist (Mahavadi et al., unpublizierte Daten).

Forschungshighlight #2:

Regulation der prokoagulatorischen Signalwege durch den transformierenden Wachstumsfaktor (TGF) β . In IPF Patienten wurde eine erhöhte Expression der prokoagulatorischen Faktoren und ein Änderung der hämostatischen Balance in Richtung Koagulation, mit einer Expression des extrinsischen Signalwegbestandteils „Gewebefaktor“ (Tissue Factor, TF), beobachtet. Die molekularen Mechanismen, welche für die Regulation der TF-Expression unter fibrotischen Bedingungen besonders in Lungenfibroblasten verantwortlich sind, sind jedoch bisher nicht untersucht worden. Wir konnten feststellen, dass der wichtigste profibrotische Wachstumsfaktor, der transformierende Wachstumsfaktor (TGF) β , die TF-Expression in primären menschlichen Lungenfibroblasten (primary human lung fibroblasts, HLFs), deutlich verstärkte, wohingegen der Blutplättchenwachstumsfaktor (platelet-derived growth factor, PDGF)-BB und der insulinähnliche Wachstumsfaktor (insulin-like growth factor, IGF)-1 nur eine schwache Auswirkung zeigten. PDGF-CC zeigte keinen Effekt. Die TGF- β 1-induzierte TF-Expression, welche eine de novo Genexpression und Proteinsynthese erforderte, korrelierte mit einer erhöhten Zelloberflächenaktivität. Unsere Studie zeigte, dass eine Stimulation mit TGF- β 1 zu einer Aktivierung der PI3K/JNK/Akt und AP-1 Signalwege führt, welche

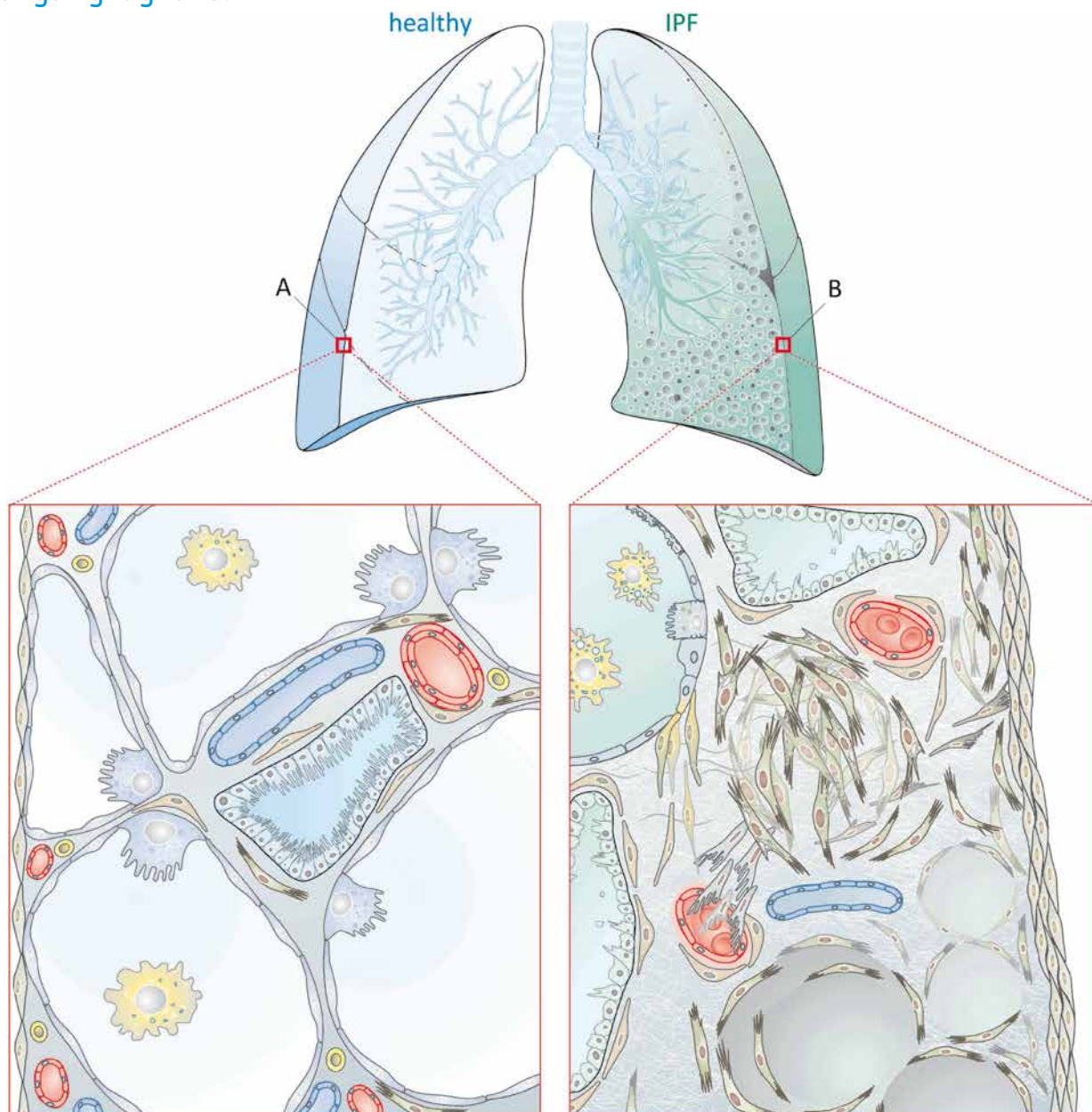


gemeinsam die TF-Expression in humanen Lungenfibroblasten in vitro zu induzieren scheinen. Dementsprechend konnte eine starke Immunreaktivität von phosphoryliertem Akt (in der Mitte der beiden oberen Reihen) und JNK (in den oberen beiden Reihen rechts) sowie c-Fos (in der Mitte der unteren beiden Reihen) und JunD (in den unteren beiden Reihen links) in Fibroblasten und Myofibroblasten (durch eine α -SMA Färbung identifiziert; rechts in den beiden unteren

Reihen) beobachtet werden. Zusätzlich wurde eine TF Expression (in den oberen beiden Reihen links) in den Lungen von IPF Patienten (zweite und vierte Reihe) im Vergleich zu Kontrolllungen („donor“, erste und dritte Reihe) gezeigt.

(Abbildung mit Genehmigung der American Thoracic Society. Copyright © 2013 American Thoracic Society. Rhodes et al., 2013. Reduced microRNA-150 is associated with poor survival in pulmonary arterial hypertension. 187:294-302. Official Journal of the American Thoracic Society.)

Forschungshighlight #3:



Der maßgebliche Einfluss der zellulären Umgebung auf den Gewebeumbau bei Lungenfibrose.

Eine Lunge ist aus mehr als 40 unterschiedlichen Zelltypen aufgebaut, der erhöhte Anteil an extrazellulärer Matrix, der bei Lungenfibrose beobachtet wird, kann jedoch

hauptsächlich aktivierten Myofibroblasten zugeordnet werden, die sich in Fibroblasten-Foki zusammenballen. Diese Läsionen treten in gesunden Lungen nicht auf, wer-

den aber regelmäßig in IPF Biopsien entdeckt, und ihre Anzahl korreliert mit der Überlebenszeit der Patienten. Studien zeigen, dass Myofibroblasten aus unterschiedlichen zellulären Quellen in der Lunge stammen können: aus alveolären Epithelzellen oder Mesothelzellen (durch epitheliale-mesenchymale Umwandlung oder mesotheliale-mesenchymale Umwandlung, kontrovers diskutiert), aus lokalen mesenchymalen Zellen wie Fibroblasten oder

Perizyten (durch Proliferation und Invasion) oder aus zirkulierenden Vorläuferzellen (z.B. Fibrozyten, durch Rekrutierung, Invasion und Aktivierung). Eine detaillierte Charakterisierung von mesenchymalen Subtypen sollte dabei helfen, die Quelle der Myofibroblasten zu finden und zu einer Identifizierung von neuen Nachweismarkern führen, und damit ihre spezielle Rolle in der erkrankten Lunge aufklären.

Anzahl der Publikationen der DZL Wissenschaftler im Jahr 2012 – Disease Area DPLD: 20

Top Publikationen 2012

1. El Agha E, Al Alam D, Carraro G, MacKenzie B, Goth K, De Langhe SP, Voswinckel R, Hajihosseini MK, Rehan VK, Bellusci S. Characterization of a novel fibroblast growth factor 10 (Fgf10) knock-in mouse line to target mesenchymal progenitors during embryonic development. *PLoS One*. 2012;7(6):e38452.
2. Fernandez IE, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2012; Aug 18;380(9842):680-8. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61144-1.
3. Krauss-Etschmann S, Bush A, Bellusci S, Brusselle GG, Dahlén SE, Dehmel S, Eickelberg O, Gibson G, Hylkema MN, Knaus P, Königshoff M, Lloyd CM, MacCiarini P, Mailleux A, Marsland BJ, Postma DS, Roberts G, Samakovlis C, Stocks J, Vandesompele J, Wjst M, Holloway J. Of flies, mice and men: a systematic approach to understanding the early life origins of chronic lung disease. *Thorax*. 2013 Apr;68(4):380-4.
4. Rock J, Königshoff M. Endogenous lung regeneration: potential and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; Dec 15;186(12):1213-9. doi: 10.1164/rccm.201207-1151PP. Epub 2012 Sep 20.
5. Wygrecka M, Zakrzewicz D, Taborski B, Didiasova M, Kwapiszewska G, Preissner KT, Markart P. TGF- β 1 induces tissue factor expression in human lung fibroblasts in a PI3K/JNK/Akt-dependent and AP-1-dependent manner. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012 Nov;47(5):614-27.
6. Günther A, Korfei M, Mahavadi P, von der Beck D, Ruppert C, Markart P. Unravelling the progressive pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 21:152-160, 2012

Pulmonale Hypertonie

Disease Area-Leiter

Beteiligte DZL-Partnerstandorte Anzahl beteiligter Wissenschaftler

Prof. Dr. Hossein Ardeschir Ghofrani (UGMLC)

Prof. Dr. Dr. Friedrich Grimminger (UGMLC)

Prof. Dr. Marius Höper (BREATH)

Prof. Dr. Ralph Schermuly (UGMLC)

ARCN, BREATH, UGMLC, CPC-M

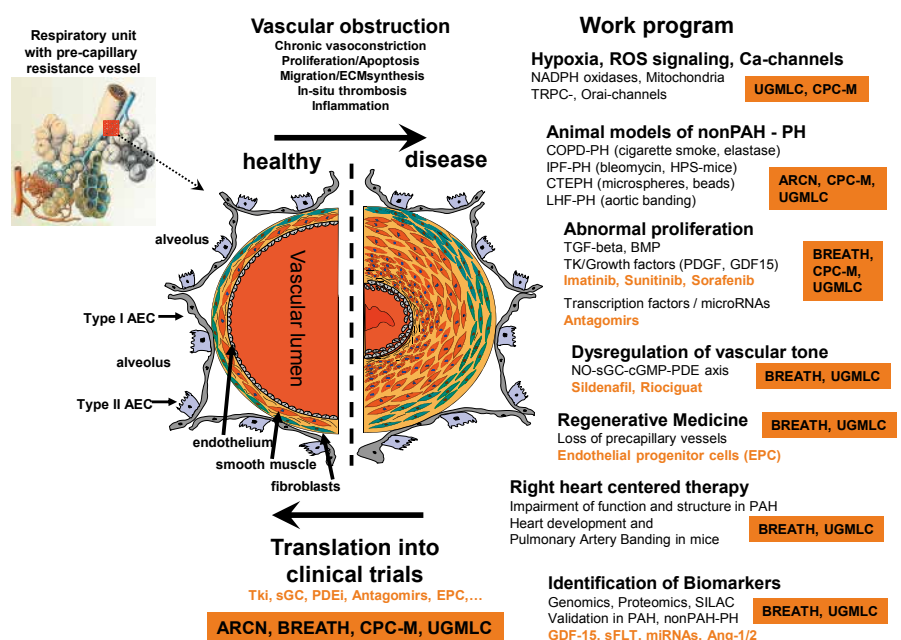
34

Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine Erkrankung der Lungengefäße, welche zu Kurzatmigkeit, Schwindel, Ohnmacht und schließlich Rechts-herzversagen führt. Die PH wird in fünf definierte Unterklassen eingeteilt. Insgesamt leiden weltweit ungefähr 100 Millionen Menschen an einer der Formen der PH. 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 Proliferation der vaskulären glatten Muskelzellen (vascular smooth muscle cells, SMCs) stellt ein herausragendes Merkmal bei fast allen Formen der PH 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 der

PH 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 wäre. Die Wiederherstellung der vaskulären Struktur und Funktion (umgekehrtes Remodeling) stellt das therapeutische Hauptziel des DZL PH-Teams dar.

Abbildung: Vaskulärer Gefäßumbau und umgekehrter Gefäßumbau in der pulmonalen Hypertonie. Mögliche therapeutische Angriffspunkte sind gekennzeichnet. (Abkürzungen: NO: nitric oxide, Stickstoffmonoxid; sGC: soluble guanylate cyclase, lösliche Guanylatzyklase; cGMP: cyclic guanosine monophosphate, zyklisches Guanosinmonophosphat; PDE: Phosphodiesterase; TGF: (transforming growth factor)- β , Transformierender Wachstumsfaktor β ; BMP: bone morphogenetic protein, knochenmorphogenetisches Protein; TK: Tyrosinkinase; PDGF: platelet-derived growth factor, Blutplättchenwachstumsfaktor; EGF: epidermal growth factor, epidermaler Wachstumsfaktor; VEGF: vascular endothelial growth factor, vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor; EPC: endothelial progenitor cells, endotheliale Vorläuferzellen; TRPC: transient receptor potential cation channels, rezeptoraktivierte Kationenkanäle; NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, Nikotinamidnucleotidphosphat; TKi: Tyrosinkinaseinhibitor; AEC: alveolar epithelial cells, alveolär-epitheliale Epithelzellen)



Ziele für das Jahr 2012 – Pulmonale Hypertonie

Ziel 1 – PH-Grundlagenforschung: Von krankheitsmodifizierenden Genen zu neuen therapeutischen Ansätzen

- Hypoxie, ROS-Signalwege und Hypoxie-induzierte Genregulation bei PH
 - Detektion von ROS in isolierten Lungen und isolierten glatten Muskelzellen vor und nach Hypoxie
 - Untersuchung der mitochondrialen Atmungskette und des Membranpotentials und Untersuchung von Hemmstoffen
- Neue Kalzium (Ca²⁺)-Influx-Signalwege bei pulmonaler Hypertonie und vaskulärer Dysfunktion
 - Untersuchung der pathophysiologischen Rolle der TRP und der speichergesteuerten (store-operated) Orai Kanäle
 - Untersuchung der Kalzium Signalwege mittels Patch-Clamp und Einzelzell-Fluoreszenz Bildgebung in Kombination mit funktionellen Untersuchungen an Endothelzellen und glatten Muskelzellen
- Tiermodelle für Nicht-PAH-PH
 - Etablierung des Modells Transaortic Banding (TAC) zur Untersuchung der PH aufgrund linksventrikulärer Erkrankungen, sowie Testung von bereits für PAH zugelassenen und neuen Substanzen

Ziel 2 – Translationale PH Forschung

- Förderung des vaskulären Remodelings bei PH: Transkriptionsfaktoren und Rezeptor-Tyrosin-Kinasen
 - Untersuchung der Expressionsprofile der verschiedenen Wachstumsfaktoren in experimenteller und klinischer PH und Nicht-PAH-PH
 - Untersuchung des Expressions- und Aktivierungsprofils von TKIs in humanem Gewebe
- Reverse-Remodeling durch die NO-Guanylatzyklase-Phosphodiesterase-Achse
 - Untersuchung von Expression und Aktivität der verschiedenen sGC-Untereinheiten sowie dem Signalweg angeschlossener Moleküle in experimenteller und klinischer PH und Nicht-PAH-PH

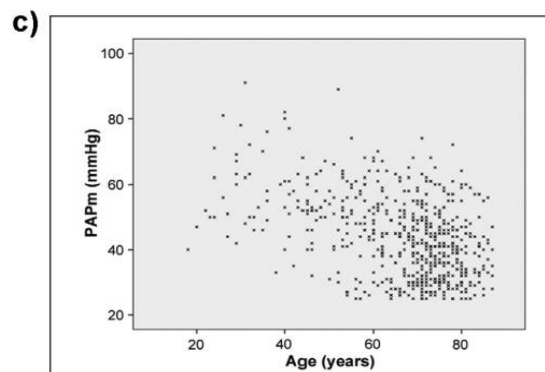
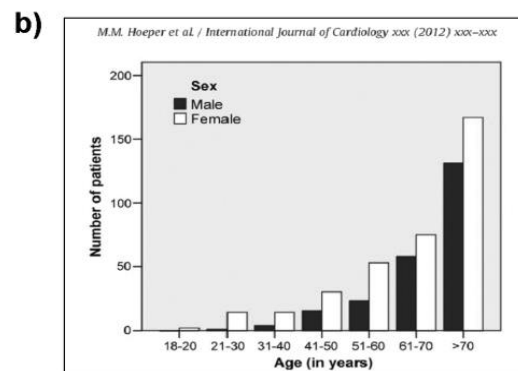
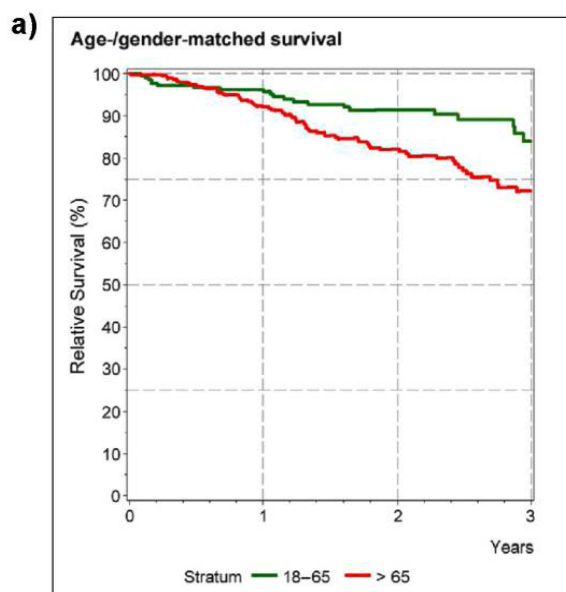
- Untersuchung des therapeutischen Potentials der DDAH-Aktivierung in vitro
- Untersuchung der Rolle verschiedener PDE-Isoformen und ihres möglichen therapeutischen Potentials bei Nicht-PAH-PH (experimentell und klinisch)
- MicroRNAs und Antagomire für die Behandlung der PH
 - Durchführung von Gewebe-, Kompartiment- und Zell-spezifischen Screens nach miRNA-Profilen in experimentellen PAH- und Nicht-PAH-PH-Modellen, sowie in humanem Gewebe
- Endotheliale Vorläuferzellen (EPC)-basierte Revaskularisierung der Lunge
 - Durchführung von Untersuchungen zur Erhöhung des pro-angiogenetischen Potentials der EPCs durch Prästimulation mit Homing-fördernden Faktoren
 - Isolation von EPCs aus humanen mononukleären Zellen aus peripherem Blut und deren pharmakologische Manipulation und/oder Transfektion in vitro
- Therapie der PH mit dem Fokus auf das rechte Herz
 - Analyse der Expression und der funktionellen Rolle der bei Rechtsherzinsuffizienz regulierten Gene

Ziel 3 – Klinisches PH Forschungsprogramm

- Nicht-Hypothesen-basierter Screen nach neuen Biomarkern
 - Untersuchung von Gewebe von Patienten mit PAH oder Nicht-PAH-PH im Vergleich zu gesunden Individuen
 - Identifikation von möglichen Biomarkern für die Beurteilung des pulmonal-vaskulären Widerstandes und der Belastung des rechten Ventrikels bei CTEPH-Patienten
- Phänotypisierung verschiedener PH-Entitäten und Korrelation zu Biomarker-Kandidaten
 - Identifikation von möglichen Biomarkern für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung und des Therapieerfolgs im Hinblick auf PH-Subtypen-Spezifitäten

Forschungshighlights 2012 – Pulmonale Hypertonie

Forschungshighlight #1:



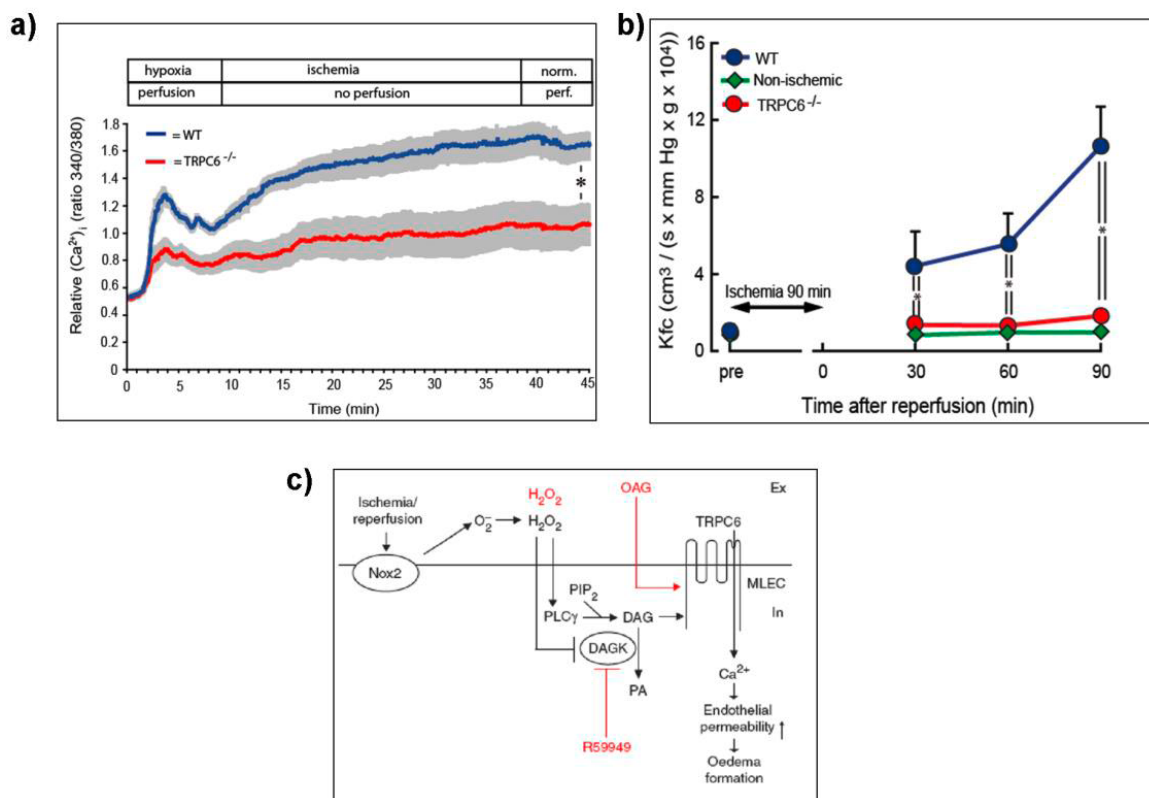
Hooper *et al*, *Int J Cardiol*, 2012

Idiopathische pulmonale Hypertonie (IPAH) wurde bisher als eine Krankheit, die hauptsächlich junge Frauen betrifft, angesehen. In den letzten Jahren wurde jedoch immer häufiger auch bei älteren Patienten eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert. Diese Patienten werden in der hier vorgestellten klinischen Studie charakterisiert. Dabei wurde besonderer Wert auf die Überlebenszeit, die Häufigkeit der Erkrankung bei den verschiedenen Geschlechtern und die Hämodynamik gelegt. Die Studie ergab, dass in den letzten Jahren besonders bei älteren Patienten häufiger eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert worden war, was mit einer im Vergleich zu jüngeren Patienten erhöhten, bezüglich des Alters korrigierten Mortalitätsrate assoziiert war. Weiterhin waren bei den älteren Patienten,

anders als bei jungen Patienten, gleich viele Frauen wie Männer betroffen. Die Hämodynamik unterschied sich zu der der jüngeren Patienten und obwohl Ältere auf die Therapie ansprachen, taten sie dies vergleichsweise weniger gut. Weitere klinische Studien und eine tiefere Charakterisierung der älteren IPAH Patienten sind daher vonnöten.

a) Alter/Geschlecht-angepasste Überlebenszeit von jüngeren (18-65 Jährige) und älteren (>65 Jahre) Patienten mit idiopathischer pulmonaler Hypertonie. b) Geschlechterverteilung der Patienten mit idiopathischer pulmonaler Hypertonie in Abhängigkeit vom Alter c) Korrelation zwischen Alter und mittlerem pulmonalarteriellen Druck (PAPm) bei der Diagnose. (Nachdruck aus *International Journal of Cardiology*, 168(2), Hooper *et al.*, *Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry*. Pages 871-880. Copyright 2013, mit Genehmigung von Elsevier.)

Forschungshighlight #2:



Weissmann *et al*, Nat Commun, 2012, 3:649

Das ischämie-reperfusion-induzierte Lungenödem (Lung ischaemia-reperfusion-induced oedema, LIRE) stellt einen ernstzunehmenden Zustand dar, welcher durch eine endotheliale Dysfunktion ein Lungenödem auslöst. Die hier vorgestellte Studie zeigt, dass die Lungen von Mäusen, welchen die Nikotinamid Adenin Dinukleotid Phosphatoxidase (Nox2^{-/-}) oder der Transient Receptor Potential Ionenkanal (classical transient receptor potential channel 6) TRPC6^{-/-} fehlt, vor LIRE geschützt sind. Außerdem zeigten die Endothelzellen der genannten Knockout-Mäuse einen verminderten ischämieinduzierten Ca²⁺ Einstrom, Veränderungen der Zellform und eine beeinträchtigte Barrierefunktion. In den Nox2^{-/-}-Zellen war die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies komplett aufgehoben. Aufgrund dieser Daten haben wir einen

neuen Mechanismus vorgeschlagen, welcher in Abbildung c dargestellt ist. LIRE kann das Leben der Patienten stark beeinträchtigen, daher ist es wichtig, neue therapeutische Zielstrukturen, wie hier dargestellt, für die künftig verbesserte Behandlung der Patienten zu identifizieren.

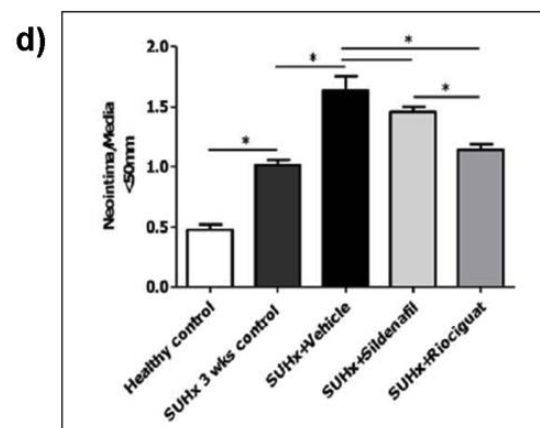
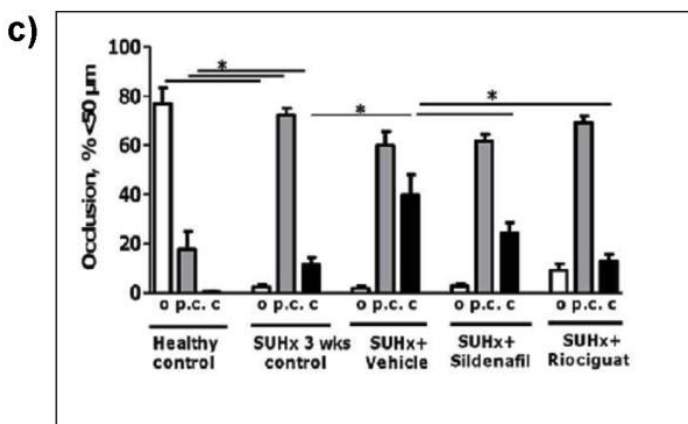
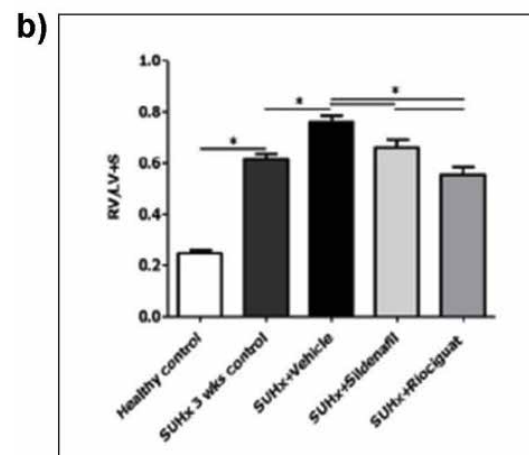
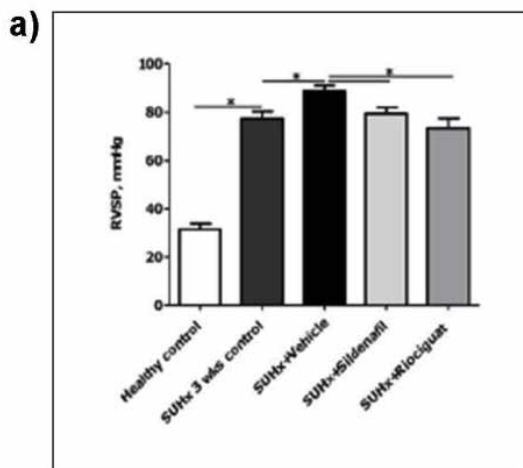
a) Kationeneinstrom in MLEC von WT und TRPC6^{-/-} Mäusen. Anstieg des [Ca²⁺] nach Ischämie-Reperfusion. WT: Wildtyp; MLEC: murine lung endothelial cells, Endothelzellen aus Mauslungen. b) Postischämische Leckverluste durch Gefäßundichtigkeit in isolierten Lungen von WT und TRPC6^{-/-} Mäusen, kapillärer Filtrationskoeffizient. c) Die von uns vorgeschlagene Signaltransduktionskaskade während eines LIREs. Pharmakologische Interventionen sind rot dargestellt. (Nat. Commun. 2012;3:649). (DAG: Diacylglycerol; Ex: extrazellulär; In: intrazellulär; OAG: Oleoylacylglycerol; PA: phosphatidic acid, Phosphatidylsäure; PIP₂: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat. LIRE: lung ischaemia-reperfusion-induced oedema, Ischämie-Reperfusion-induziertes Ödem.)

Forschungshighlight #3:

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass die Stickstoffmonoxid (NO)-lösliche Guanylatcyclyase (sGC)-cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) Signalkaskade bei Patienten mit einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) beeinträchtigt ist. In der vorliegenden Studie wurde daher die Rolle des NO-sGC-cGMP Signaltransduktionsweges und der Einfluss einer sGC Stimulation mit Riociguat in einem experimentellen Tiermodell für schwere PAH (Behandlung mit dem vaskulär-endothelialen Wachstumsfaktorrezeptorantagonisten SU5416 in Kombination mit Hypoxie (SUHx)), untersucht. Wir konnten feststellen, dass Riociguat im Vergleich zum Placebo tatsächlich den rechtsventrikulären Druck und die rechtsventrikuläre Hypertrophie verringerte und die rechtsventrikuläre Funktion verbesserte (Abbildung 3). Des Weiteren hatte Riociguat einen positiven Effekt auf

das pulmonalvaskuläre Remodeling, wie man am signifikant verringerten Anteil von verschlossenen Arterien und dem verringerten Neointima/Media Verhältnis im Vergleich zu den placebobehandelten Tieren erkennen konnte (Abbildung 3). Schließlich zeigte die Studie noch, dass Riociguat einen stärkeren therapeutischen Effekt auf die Hämodynamik und die rechtsventrikuläre Hypertrophie hatte als Sildenafil. Daher könnte Riociguat eine vielversprechende neue Therapieoption für PAH Patienten darstellen.

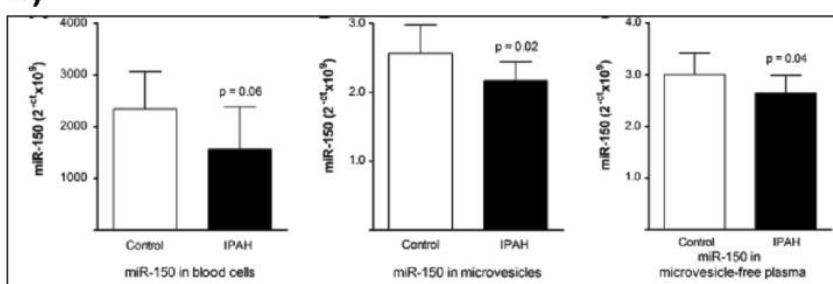
a) Die Effekte von Riociguat auf die Hämodynamik der SUHx Ratten. RVSP: right ventricular systolic pressure, rechtsventrikulärer systolischer Druck; SUHx: SU5416 und Hypoxie. b) Effekte von Riociguat auf die rechtsventrikuläre Hypertrophie in SUHx behandelten Ratten. RV/(LV+S): rechter Ventrikel/(linker Ventrikel+Septum) c) und d) Effekte von Riociguat auf das pulmonal-vaskuläre Remodeling in SUHx behandelten Ratten. (PLoS One. 2012;7(8): e43433).



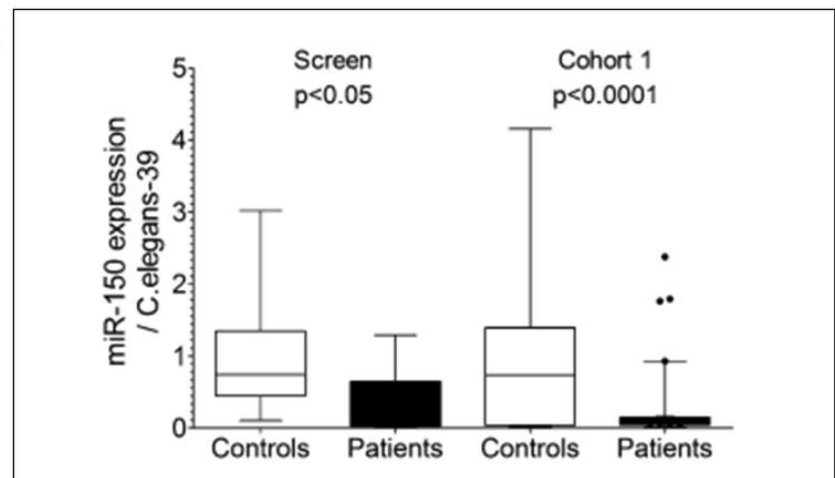
Forschungshighlight #4:

Eine Verminderung der microRNA-150 ist mit einer geringen Überlebenszeit bei pulmonalerterieller Hypertonie assoziiert. In den letzten Jahren wurde bekannt, dass bei Patienten mit pulmonalerterieller Hypertonie verschiedene microRNAs (miRs) verändert sind. Demnach könnten sie eine Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen. Die hier vorgestellte Studie hatte zum Ziel, herauszufinden, ob eine bestimmte miRNA, miR-150, in Patienten mit PAH im Vergleich zu gesunden Probanden reguliert sein könnte und außerdem, ob dies mit dem Schweregrad der Erkrankung im Zusammenhang stehen könnte. Die Ergebnisse zeigten verringerte miR-150 Spiegel im Blut bei PAH Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, was mit einer kürzeren Überlebenszeit der PAH Patienten assoziiert war. Auch in zirkulierenden Mikrovesikeln waren die miR-150 Spiegel signifikant reduziert. Insgesamt weisen unsere Daten darauf hin, dass miR-150 ein vielversprechender neuer prognostischer Biomarker für die lebensbedrohliche und schwere pulmonalvaskuläre Erkrankung PAH darstellen könnte.

b)

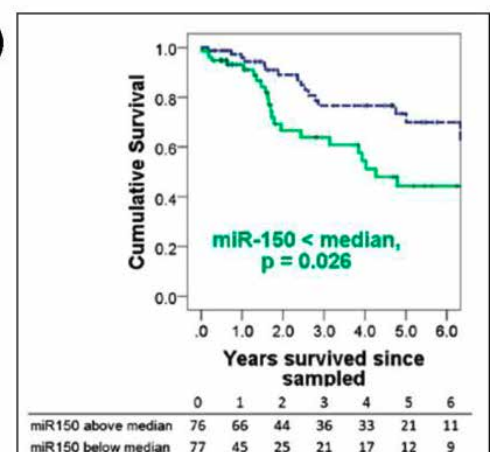


a)



a) MicroRNA-150 (miR-150) Spiegel in Patienten mit pulmonalerterieller Hypertonie (PAH). b) Verteilung der miR-150 Expression in Blutzellen, Mikrovesikeln und mikrovesikelfreiem Plasma von Kontrollen und Patienten mit idiopathischer pulmonalerterieller Hypertonie (IPAH). c) Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit, stratifiziert nach gemitteltem miR-150 Cutoff. Die Überlebenszeit der Patienten mit PAH mit normierten miR-150 Spiegeln über dem Median ist durch die blaue gestrichelte Linie dargestellt, die Überlebenszeit der Patienten mit Spiegeln unterhalb des Median durch die grüne durchgezogene Linie. Die Tabelle zeigt das zeitabhängige Risiko. (Nachdruck mit Genehmigung der American Thoracic Society. Copyright © 2013 American Thoracic Society. Rhodes et al., 2013. Reduced microRNA-150 is associated with poor survival in pulmonary arterial hypertension. 187:294-302. Official Journal der American Thoracic Society.)

c)



Anzahl der Publikationen der DZL Wissenschaftler im Jahr 2012 – Disease Area Pulmonale Hypertonie: 36

Top Publikationen 2012

1. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, Grunig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Grohé C, Lange TJ, Behr J, Klose H, Wilkens H, Filusch A, Germann M, Ewert R, Seyfarth HJ, Olsson KM, Opitz CF, Gaine SP, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Pittrow D. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol.* 2012. S0167-5273(12)01401-5.
2. Pullamsetti SS, Doebele C, Fischer A, Savai R, Kojonazarov B, Dahal BK, Ghofrani HA, Weissmann N, Grimminger F, Bonauer A, Seeger W, Zeiher AM, Dimmeler S, Schermuly RT. Inhibition of microRNA-17 improves lung and heart function in experimental pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):409-19.
3. Weissmann N, Sydykov A, Kalwa H, Storch U, Fuchs B, Mederos y Schnitzler M, Brandes RP, Grimminger F, Meissner M, Freichel M, Offermanns S, Veit F, Pak O, Krause KH, Schermuly RT, Brewer AC, Schmidt HH, Seeger W, Shah AM, Gudermann T, Ghofrani HA, Dietrich A. Activation of TRPC6 channels is essential for lung ischaemia-reperfusion induced oedema in mice. *Nat Commun.* 2012;3:649.
4. Savai R, Pullamsetti SS, Kolbe J, Bieniek E, Voswinckel R, Fink L, Scheed A, Ritter C, Dahal BK, Vater A, Klusmann S, Ghofrani HA, Weissmann N, Klepetko W, Banat GA, Seeger W, Grimminger F, Schermuly RT. Immune and inflammatory cell involvement in the pathology of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(9):897-908.
5. Kwapiszewska G, Markart P, Dahal BK, Kojonazarov B, Marsh LM, Schermuly RT, Taube C, Meinhardt A, Ghofrani HA, Steinhoff M, Seeger W, Preissner KT, Olschewski A, Weissmann N, Wygrecka M. PAR-2 inhibition reverses experimental pulmonary hypertension. *Circ Res.* 2012; 110(9):1179-91.

Lungenkrankheiten im Endstadium (End-Stage Lung Disease)

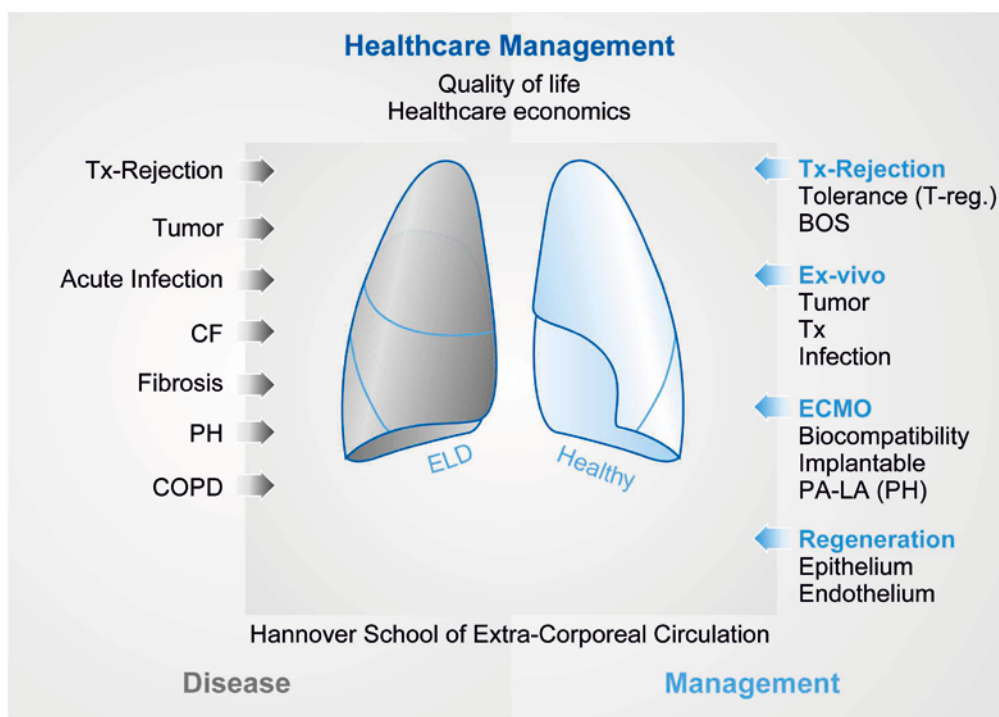
Disease Area-Leiter

Beteiligte DZL-Partnerstandorte
Anzahl beteiligter Wissenschaftler

Prof. Dr. Dr. Axel Haverich (BREATH)
Prof. Dr. Robert Voswinckel (UGMLC)
BREATH, UGMLC, CPC-M
22

Unterschiedliche akute und chronische Lungenleiden können letztendlich zu einer Lungenerkrankung im Endstadium (End-Stage Lung Disease, ELD) führen. Sobald alle Möglichkeiten der künstlichen Beatmung ausgeschöpft sind, besteht unmittelbare Lebensgefahr für den Patienten. Nur zwei Behandlungsmöglichkeiten sind in diesem Fall noch möglich: extrakorporale Membranoxygenierung (extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)) und die Lungentransplantation (LTx). ECMO-Therapie ist heute auf die kurzzeitige Anwendung zur Überbrückung der Wartezeit bis zur LTx oder zur Unterstützung der Heilung bei akuten Lungeninfektionen (zum Beispiel mit H1N1) beschränkt. Bei chronischer Lungenschädigung bleibt LTx die einzige Therapie, die möglicherweise ein langfristiges

Überleben sichern kann. Sie ist jedoch nur bei wenigen ausgesuchten Patienten möglich, ist bei Lungentumoren ausgeschlossen und das langfristige Überleben ist durch chronische Abstoßungsreaktionen stark gefährdet. Regenerative Therapien, welche die Selbstheilungskraft unterstützen, Zelltransplantationen oder Gewebeersatz (Tissue Engineering) stehen nicht zur Verfügung. Das ELD-Forschungsprogramm zielt daher darauf ab, das Transplantationsprozedere weiterzuentwickeln, um akute und chronische Abstoßungsreaktionen zu minimieren und außerdem die ECMO Therapie zu optimieren, mit dem Ziel, implantierbare Geräte zu entwickeln. Des Weiteren sollen die Voraussetzungen für eine Regenerierung von erkranktem Lungengewebe geschaffen werden.



In der Disease Area „Lungenkrankheiten im Endstadium“ stehen sowohl akute als auch chronische Lungenkrankheiten im Mittelpunkt, welche nicht auf konventionelle Therapien ansprechen. Die Zahl der Patienten mit Lungenkrankheiten im Endstadium steigt stetig an. Dies gilt für akute und chronische Lungenschädigung durch das akute respiratorische Syndrom (ARDS) und Infektionen, chronische Lungenkrankheiten, pulmonale Hypertonie, Fibrose, COPD, Zystische Fibrose und Tumore. Im DZL

wird das Thema „Lungenkrankheiten im Endstadium“ mit einer breitgefächerten Herangehensweise von Stammzellforschern, Bioingenieuren und Klinikern, u.a. Chirurgen, bearbeitet. Eine Lungentransplantation, oft die einzige Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit einer Lungenkrankheit im Endstadium, erfordert vor und nach der Transplantation eine intensive Patientenbetreuung und -pflege, was den dringenden Bedarf nach weiterer Forschung auf diesem Gebiet umso mehr unterstreicht.

Ziele für das Jahr 2012 – Lungenkrankheiten im Endstadium

Ziel 1 – Lungentransplantation: Immunologie

- Immunologie in Lungentransplantation
 - Immunphänotypisierung von klinischen Lungenempfängern vor und nach Transplantation
 - Erstellung von SOP's für FACS von Treg, MDSC und allo-Ak zur Verwendung an allen teilnehmenden Standorten
 - Monitoring eines regulatorischen T-Zell-Phänotyps in PBMC und BAL nach LuTx
- Immunologische Transplantationstoleranz
 - Evaluierung alternativer Methoden zur Zytoreduktion im porcinen Lungentransplantationsmodell
 - Optimierung der Alloantigengabe im porcinen Lungentransplantationsmodell
 - Untersuchung des Mechanismus der T-Zell-Regulation im porcinen Lungentransplantationsmodell
- Bronchiolitis obliterans
 - Neue therapeutische Strategien zur Behandlung der neutrophilen Inflammation bei chronischer Transplantatdysfunktion nach Lungentransplantation
 - Identifikation von Risikofaktoren und krankheitsdefinierenden Variablen
 - Entwicklung eines Ablaufschemas mit Verlaufskontrollen in der LTx-Kohorte
 - Aufbau einer Datenbank zum Verlauf aller und Identifikation von betroffenen Patienten
 - Verlaufsuntersuchung und Identifikation einer Kohorte (mind 50) von LTx-Kandidaten mit neutrophiler Graftdysfunktion
 - Identifikation neuer therapeutischer Strategien in klinischen Pilotstudien
 - Mechanismus des Bronchiolitis obliterans Syndroms
 - Identifizierung von Kandidatenmolekülen im murinen LuTx-BOS Modell
 - Ziel 2 – Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)
- ECMO und künstliche Lunge – experimentelle Forschung
 - Entwicklung biokompatibler Gasaustauschmembranen
 - Identifikation effektiver Strategien zur Vermeidung von Biofilmbildung im System
- Klinisches Programm (Lungenversagen unterschiedlicher Genese)

- Entwicklung eines computergestützten ECMO-Simulationsprogramms
- ECLS bei pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzversagen
 - Ausarbeitung eines klinischen Studienprotokolls (Vergleich veno-arterieller Wach-ECMO versus zentraler ILA bei Rechtsherzversagen)

Ziel 3 – Regeneration

- iPS-ECs für Biohybridlunge und PH
 - Etablierung der endothelialen Differenzierung von iPS-Zellen und Charakterisierung der iPS-abgeleiteten ECs
 - Herstellung von transgenen iPS-Reporterlinien für das Monitoring der endothelialen Differenzierung und zur genetischen Anreicherung
 - Optimierung der endothelialen Differenzierung und Anreicherung der generierten iPS-ECs
 - Etablierung von Protokollen zur Herstellung von iPS-ECs mit mikrovaskulärem Phänotyp
- Therapie von Lungenerkrankungen basierend auf pluripotenten Stammzellen
 - Etablierung der respiratorischen Differenzierung von humanen iPS-Zellen und Charakterisierung der iPS-abgeleiteten respiratorischen Zellderivate
 - Herstellung von transgenen humanen iPS-Reporterlinien für das Monitoring der respiratorischen Differenzierung und zur genetischen Anreicherung

Ziel 4 – Ex vivo Lungenperfusion

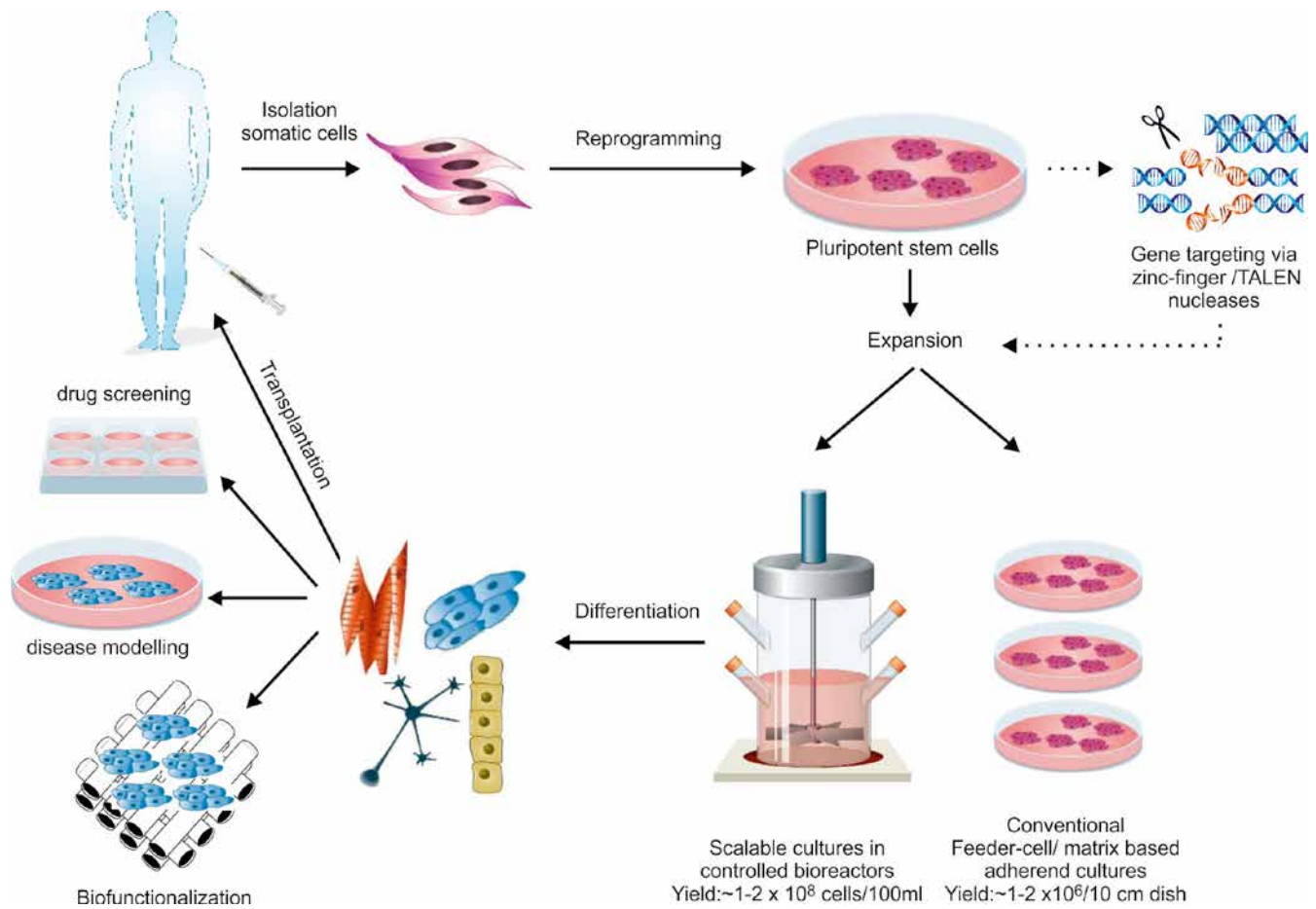
- Einsatz einer innovativen ex vivo-Lungenperfusion (OCS-System) zur Therapie terminaler maligner Lungenerkrankungen
 - Miniaturisierung des Systems für den Einsatz im Kleintier (Maus, Ratte)
 - Etablierung eines Tumormodells im Großtierversuch

Ziel 5 – Healthcare Management

- Versorgungssituation von Patienten mit terminalen Lungenerkrankungen (ELD) und von Patienten nach Lungentransplantation
 - Auflistung des kompletten Datenbedarfs; Systematische Literaturrecherche zu projektspezifischen Erhebungsinstrumenten
 - Datenschutzkonzept erstellen; Votum der Ethikkommission beantragen
 - Softwareauswahl, Programmierung und Schnittstellenanpassung

Forschungshighlights 2012 – Lungenkrankheiten im Endstadium

Forschungshighlight #1:



Schematische Darstellung der Generierung von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) einschließlich der genetischen Modifikation und Expansion. Hier werden Methoden entwickelt, mit denen menschliche iPSC in großen Mengen in kontrollierbaren Bioreaktoren herangezogen werden können, mit dem Ziel der skalierbaren vaskulären Differenzierung. Dafür werden Protokolle für die Reprogrammierung erstellt und weiterentwickelt, ebenso wie Reporterzelllinien für die Überwachung der Differenzierung der Stammzellen zu Lungengewebe. Abgesehen von der direkten Transplantation dieser Zellen sollen künstliche Oberflächen mit ihnen besiedelt werden, um daraus schließlich die Neubildung von erkranktem Lungengewebe zu entwickeln.

Forschungshighlight #2:

Eine 45 Jahre alte Patientin mit einer Lungenschädigung im Endstadium, die in wachem Zustand an die extrakorporaler Membranoxygenierung (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) angeschlossen ist. Diese Methode wurde erstmals am DZL Standort der Medizinischen Hochschule Hannover angewendet und wurde seitdem schon mehr als 50 Mal als „Brücke zur Transplantation“ oder „Brücke zur Heilung“ zum Einsatz



gebracht. Einer der Vorteile von ECMO im wachen Zustand im Vergleich zur

konventionellen mechanischen Beatmung besteht in einem verminderten Risiko, eine beatmungsassoziierte Pneumonie zu entwickeln, eine der Haupttodesursachen bei Patienten mit Lungenerkrankungen im Endstadium. Dadurch, dass die Patienten wach sind und spontan atmen, können sie aktiv Physiotherapie ausführen und besser auf die Transplantation vorbereitet werden. (Am J Respir Crit Care Med. 2012;185:763-8.)

Anzahl der Publikationen der DZL Wissenschaftler im Jahr 2012 – Lungenerkrankungen im Endstadium: 27

Top Publikationen 2012

1. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoepfer MM, Warnecke, G. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012; 185 (7), pp. 763-768.
2. Ius F, Kuehn C, Tudorache I, Sommer W, Avsar M, Boethig D, Fuehner T, Gottlieb J, Hoepfer M, Haverich A, Warnecke G. Lung transplantation on cardiopulmonary support: Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation outperformed cardiopulmonary bypass. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; 144 (6), pp. 1510-1516.
3. Olmer, R., Lange, A., Selzer, S., Kasper, C., Haverich, A., Martin, U., Zweigerdt, R., Suspension culture of human pluripotent stem cells in controlled, stirred bioreactors. *Tissue Eng Part C: Methods*, (2012) Volume 18, Issue 10, pp. 772-784.
4. Suhling H, Dettmer S, Rademacher J, Mark G, Shin H-O, Tudorache I, Kühn C, Haverich A, Welte T, Warnecke G, Gottlieb J. Spirometric obstructive lung function pattern early after lung transplantation. *Transplantation* 2012; 93 (2), pp. 230-235.
5. Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Wiegmann B, Sommer W, Ius F, Kunze C, Gottlieb J, Varela A, Haverich A, Normothermic perfusion of donor lungs for, reservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: A pilot study of 12 patients. *The Lancet* 2012; 380 (9856), pp. 1851-1858.
6. Wiesner O, Hadem J, Sommer W, Kühn C, Welte T, Hoepfer MM, Extracorporeal membrane oxygenation in a nonintubated patient with acute respiratory distress syndrome. *European Respiratory Journal* 2012; 40 (5), pp. 1296-1298.

Lungenkrebs

Disease Area-Leiter

Prof. Ursula Klingmüller (TLRC)

Beteiligte DZL-Partnerstandorte

Prof. Michael Thomas (TLRC)

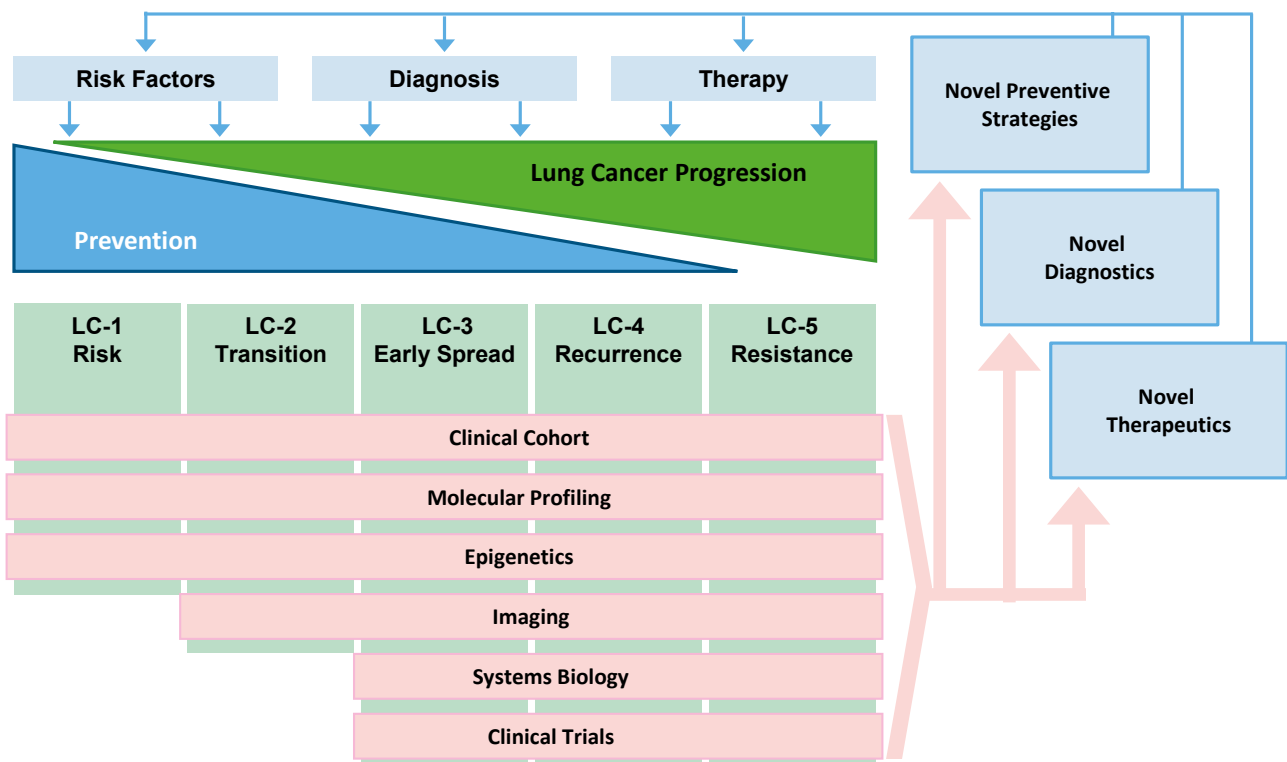
Anzahl beteiligter Wissenschaftler

ARCN, BREATH, TLRC, CPC-M

30

Lungenkrebs ist eine häufig auftretende Erkrankung mit einer hohen Sterberate. Unter den verschiedenen Krebsarten ist das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer (NSCLC)) vorherrschend. Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen 20-30% der Patienten mit NSCLC bereits eine schlechte Prognose auf und beinahe 40% der NSCLC Patienten haben zu diesem Zeitpunkt bereits Metastasen. Um dieses Problem anzugehen, wird Chemotherapie mit lokoregionaler Behandlung wie einer Operation und Strahlentherapie kombiniert. Da die Patienten nicht unter Berücksichtigung ihrer biologischen Eigenschaften hinsichtlich der Ausbreitung und Streuung der Erkrankung

ausgewählt werden, kann das Ergebnis der Behandlung sehr unterschiedlich ausfallen. Aus diesem Grund ist es dringend notwendig, die relevanten molekularen Faktoren zu identifizieren, welche es möglich machen, die Behandlung individuell dem Patienten anzupassen. Die Lungenkrebsforschung im DZL stellt ein integratives, tiefgehendes Programm dar, in welchem klinisch gut charakterisierte Proben mit Hilfe von epidemiologischen, genetischen, epigenetischen und systembiologischen Herangehensweisen untersucht werden, und zwar mit dem endgültigen Ziel, personalisierte Therapien zu entwickeln und damit die Therapieerfolge bei den Patienten zu verbessern.



Ziele für das Jahr 2012 – Lungenkrebs

Ziel 1 – Epigenetische Marker für Lungenkrebs-Risiko und –Früherkennung

- Veränderungen in Methylierungsmustern
 - Optimierung der Methode für epigenetische Analyse
- Klinische Validierung der epigenetischen Lungenkrebsmarker
 - Überprüfung der Vorhersagekraft der epigenetischen Marker

Ziel 2 – Maligne Transition vom Bronchialepithel zum Karzinom

- Karzinogene Stimuli im Lungengewebemodell
 - Validierung von Kandidatengenens mittels Tissue Microarray Technik (TMA)
- Vergleichende Analyse der DNA Methylierungsprofile
 - Identifizierung differenzieller Methylierungsprofile beim Übergang von COPD zu Lungenkrebs
 - Erstellung einer Biomaterialienanalyse mit Proben umfassend charakterisierter Individuen aus einer Patientenkohorte
- Klinische Validierung der transitionsdefinierenden Marker
 - Validierung von Markern in frühen Screeningprogrammen
 - Identifizierung von epigenetischen Risikofaktoren

Ziel 3 – Mechanismen der frühen Bildung von Tumormetastasen und Strategien für eine frühzeitige Intervention

- Dynamik der Signaltransduktion und Zellmigration in Lungenkrebszellen
 - Quantitative Analyse der TGF-beta, IGF und EGF induzierten Signaltransduktion und Erstellung individueller Signalwegsmodelle und Erstellung individueller Signalwegsmodelle
 - Analyse der Signaltransduktion auf Einzelzellebene und Integration in Multiskalenmodell
- Molekulare Muster für verbesserte Prognose

- Analyse prognosebestimmender Muster
- Validierung prognosebestimmender Muster
- Aufbau einer Patientenkohorte

Ziel 4 – Ansprechen und Rezidiv in der kombinierten Strahlen- und Chemotherapie

- Molekulare Mechanismen der Therapieresistenz
 - Etablierung integrativer dynamischer Modelle der Reparaturmechanismen und der Signaltransduktion von Wachstumsfaktoren
- Charakterisierung des Ansprechens auf systemische Therapie und Strahlentherapie
 - Analyse des Tumoransprechens mittels morphologischer und funktioneller Bildgebung
 - Aufbau einer Patientenkohorte
- Verbesserte Therapiemöglichkeit
 - Entwicklung von Entscheidungsmöglichkeiten
 - Identifizierung von Zielen für Erhaltungstherapie

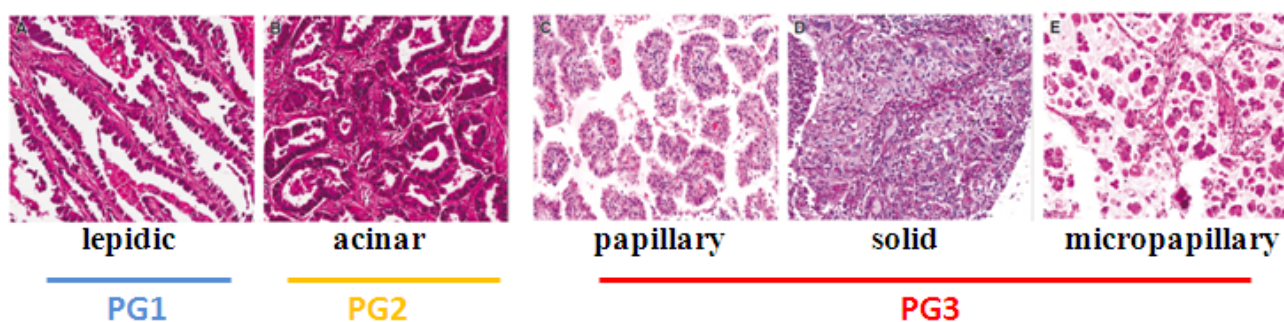
Ziel 5 – Strategien zur Überwindung von Therapieresistenz

- EGF-Rezeptorsignaltransduktion und Resistenzmechanismen in präklinischen Modellen
 - Identifikation von Mechanismen der Resistenzentwicklung der EGF-Rezeptor-Signaltransduktion
 - Entwicklung von Strategien zur Resistenzüberwindung basierend auf mathematischen Modellen
- Sequentielle Biomaterialienentnahme in metastasierten Erkrankungen
 - Optimierung der Biomaterialienentnahme, -prozessierung und des Gewebebankings
 - Aufbau einer Patientenkohorte
- Therapieresistenz
 - Überprüfung molekular gezielter Therapieansätze im Rahmen von Phase I/II Studien mit erneuter Biomaterialienaquis
 - Verbesserung der Identifikation von Resistenzmechanismen bei bisher klinisch noch nicht geprüften Substanzen

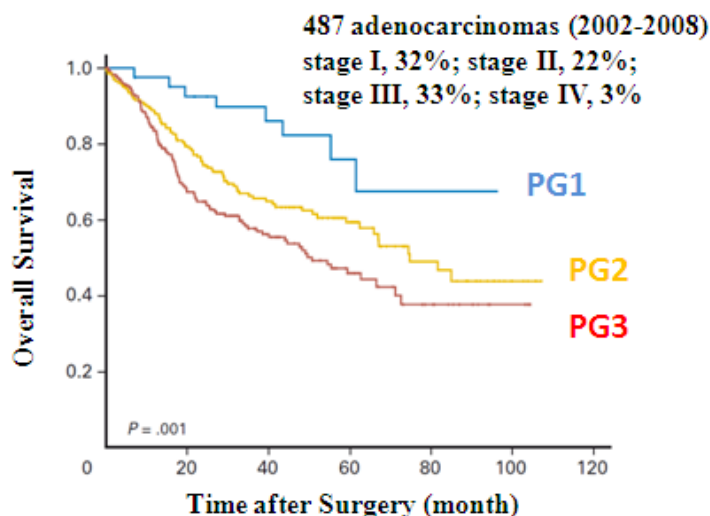
Forschungshighlights 2012 – Lungenkrebs

Forschungshighlight #1:

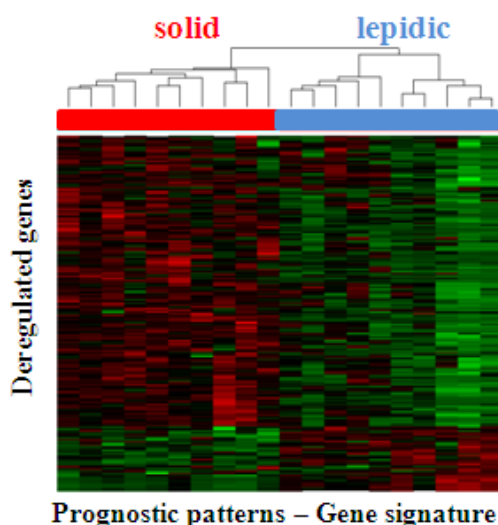
Categorisation of lung adenocarcinoma according to IASLC/ATS/ERS classification system



Pattern groups and Survival



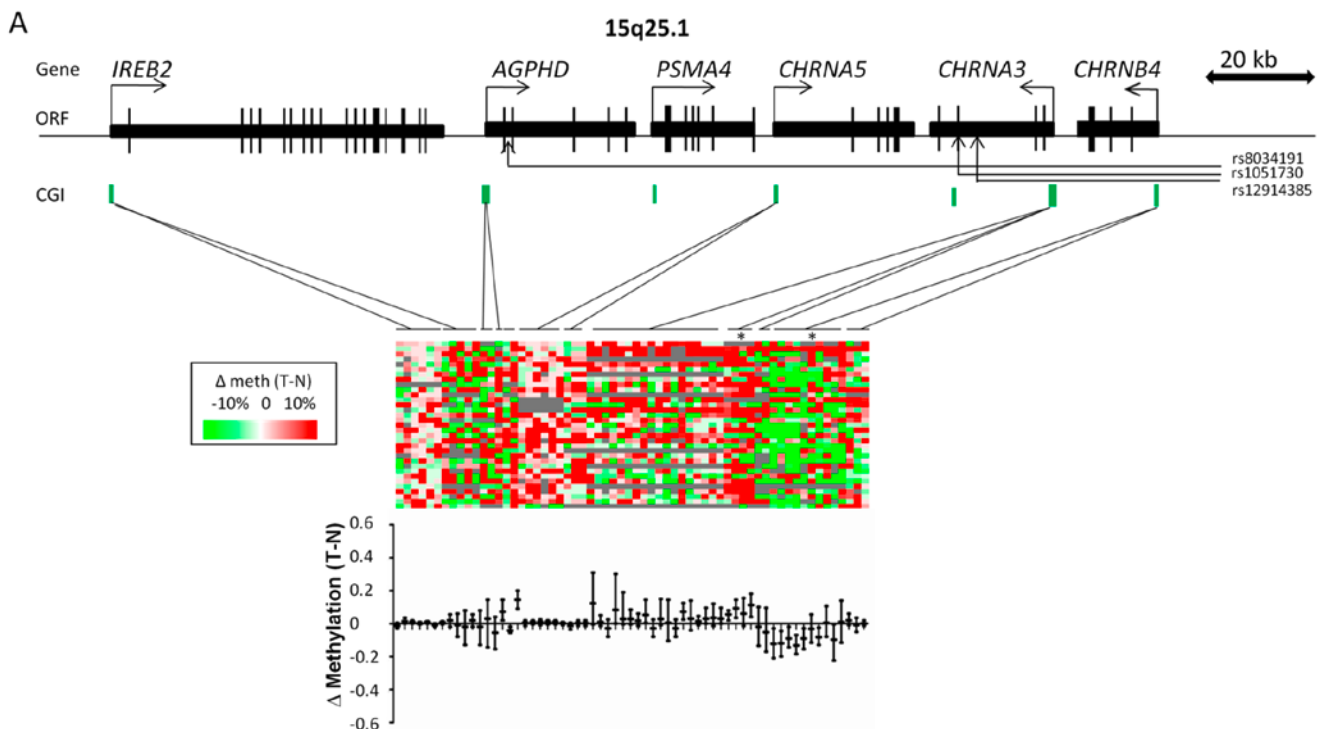
Gene expression profiling



Mit Hilfe der umfassenden DZL Biobank Ressourcen konnten wir einen starken prognostischen Einfluss der verschiedenen Adenokarzinom-Subtypen (definiert nach ATS/ERS Klassifikationen; PG, prognostizierte Gruppe) nachweisen (J Clin Oncol 2012; 30: 1438-46). Histologische Muster konnten speziellen Genexpressionsmustern zugeordnet werden, hier für den schuppenförmigen und den soliden histologischen Subtypen. Die bei den soli-

den Karzinomsubtypen – mit sehr schlechter Prognose – hochregulierten Gene waren Signalwegen wie z.B. von antiapoptotischen Reaktionen, Zellzyklusprogression und MAPK- und NFκB zuzuordnen. Im nächsten Schritt sollen die neuen Hypothesen, die aus diesen Screening Untersuchungen entwickelt worden sind, anhand präklinischer Modelle untersucht werden.

Forschungshighlight #2:

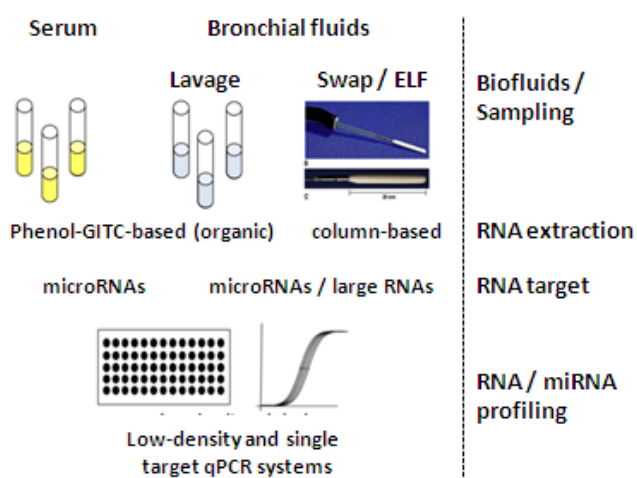


Mit Hilfe von genomweiten Assoziationsstudien wurden drei Regionen mit hoher Lungenkrebsanfälligkeit, 15q25.1, 5p15.33 und 6p21.33, aufgezeigt. Um einen tieferen Einblick in die mögliche mechanistische Relevanz der Gene in diesen Regionen zu erhalten, untersuchten wir die Genexpression der durch epigenetische Veränderungen regulierten krebsempfindlichen Kandidatengene in gesundem Gewebe und in Lungentumorgewebe. Dabei wurde in Tumoren häufig eine Hypomethylierung der Promotorregion von *CHRNA4*, mit einer Medianwertdifferenz von 8% ($P < 0.001$), festgestellt, welche zu einer Überexpression

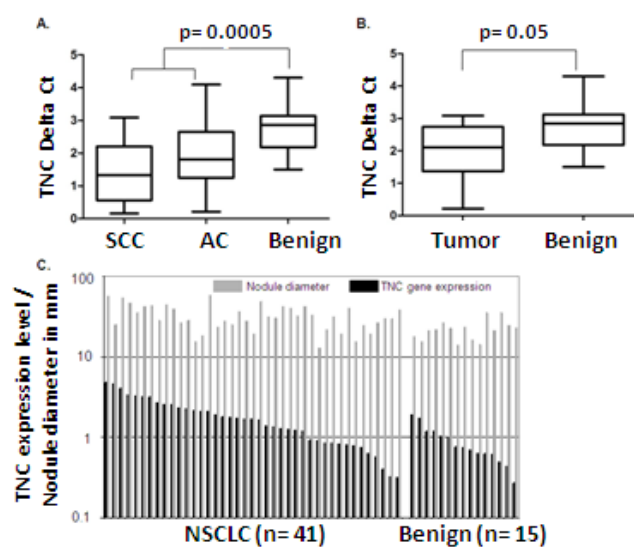
des Gentranskripts in den Tumoren ($P < 0.001$) führte. Die Ergebnisse deuten auf eine epigenetische Deregulation der Gene, die für die Untereinheit des nikotinischen Acetylcholinrezeptors (nicotinic acetylcholine receptor subunit, nAChR) codieren, hin, was im vorliegenden Fall von *CHRNA4* in hohem Maße mit genetisch verursachter Lungenkrebsanfälligkeit assoziiert ist und das kanzerogene Potential des Tumors beeinflusst (Oncogene. 2013;32: 3329-38.). Im Rahmen derzeitiger Studien werden epigenetische Screenings durchgeführt, um epigenetische Risikofaktoren zu identifizieren.

Forschungshighlight #3:

Method



Results



Hier untersuchten wir, ob eine Biomarkeranalyse von endobronchialer epithelialer Flüssigkeit (Epithelial Lining Fluid, ELF), durch bronchoskopisches Mikrosampling (BMS) gewonnen, sowie von anderen Proben für eine definitive präoperative Prognose genutzt werden kann. ELF wurde von klinisch relevanten Lungenkrebspatienten durch bronchoskopisches Mikrosampling in der Nähe der verdächtigen Lungenherde und der jeweiligen Gegenseite der Lunge entnommen. Mit Hilfe einer Genexpressionsanalyse konnten potentielle Biomarker, welche im ELF der Krebspatienten hochreguliert waren, identifiziert werden. Hier wurde in einer unabhängigen Kohorte von

56 Patienten bestätigt, dass tenascin-C mit bösartigen Lungenknoten assoziiert ist. Durch eine kombinierte Analyse der Expression von tenascin-C und der Krebsherdgröße konnte die Malignität (AUC= 0.84, p= 0.0001) in dieser Patientenkohorte genauer prognostiziert werden. Die Ergebnisse unserer Studie deuten darauf hin, dass die Analyse spezieller Biomarker im ELF, welches durch BMS gewonnen wurde, möglicherweise eine nützliche Ergänzung zu weiteren diagnostischen Techniken darstellt. (Kahn et al., Early detection of lung cancer by molecular markers in endobronchial epithelial-lining fluid. J Thorac Oncol. 2012; 7(6):1001-8.)

Anzahl der Publikationen der DZL Wissenschaftler im Jahr 2012 – Disease Area Lungenkrebs: 60

Top Publikationen im Jahr 2012

1. Scherf DB, Sarkisyan N, Jacobsson H, Claus R, Bermejo JL, Peil B, Gu L, Muley T, Meister M, Dienemann H, Plass C, Risch A. Epigenetic screen identifies genotype-specific promoter DNA methylation and oncogenic potential of CHRN4. *Oncogene*. 2013 Jul 11;32(28):3329-38. epub 2012 Sep 3
2. Peifer M et al . Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2012;44:1104-1110.
3. Tian F, Mysliwicz J, Ellwart J, Gamarra F, Huber RM, Bergner A. Effects of the Hedgehog pathway inhibitor GDC-0449 on lung cancer cell lines are mediated by side populations. *Clin Exp Med* 2012;12:25-30.
4. Warth A, Muley T, Meister M, Stenzinger A, Thomas M, Schirmacher P, Schnabel PA, Budczies J, Hoffmann H, Weichert W. The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/ European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. *J Clin Oncol* 2012;30:1438-1446.
5. Kahn N, Meister M, Eberhardt R, Muley T, Schnabel PA, Bender C, Johannes M, Keitel D, Sultmann H, Herth FJ, Kuner R. Early detection of lung cancer by molecular markers in endobronchial epithelial-lining fluid. *J Thorac Oncol*. 2012;7:1001-8.
6. Vansteenkiste J, Ramlau R, von Pawel J, San Antonio B, Eschbach S, Szczesna A, Kennedy L, Visseren-Grul C, Chouaiki N, Reck M. A phase II randomized study of cisplatin-pemetrexed plus either enzastaurin or placebo in chemonaive patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncology* 2012; 82: 25-9
7. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, Sebastian M, Neal J, Lu H, Cuillerot JM, Reck M. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIb/IV non-small cell lung cancer: results from a randomized, double-blind phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2046-54.

Forschungsinfrastruktur



Entscheidend für den Erfolg einer konzertierten translationalen Strategie ist der Zugang zu einer dem Stand der Technik entsprechenden Forschungsinfrastruktur – übergreifend für alle Disease Areas. Um die translationale Forschung zu unterstützen und zu vereinfachen, investiert das DZL in Plattformtechnologien, zu denen alle DZL-Mitglieder Zugang haben. Die Plattformen Integriertes Datenmanagement, Biobanking und bildgebende Verfahren sind feste Bestandteile des DZL-Programms. Außerdem haben DZL Wissenschaftler Zugang zu Patienten- und

Biomaterialkohorten, die zu den umfangreichsten der Welt gehören. Dazu gehört zum Beispiel die Sammlung der CAPNETZ-Stiftung (CAPNETZ – Network of Excellence Community Acquired Pneumonia, Kompetenznetz ambulant erworbene Pneumonie), das nun mit dem DZL assoziiert ist. CAPNETZ verbindet klinische, mikrobiologische und Grundlagenforschung, um die Pathogenese der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP – community acquired pneumonia) besser zu verstehen und besitzt die umfassendste CAP-Datenbank der Welt.

Taskforce Datenmanagement

Die Integration von Daten über mehrere Forschungsstandorte und Plattformen hinweg ist eine zentrale Herausforderung. Im Jahre 2012 wurde im DZL eine Datenmanagement Task Force gegründet. Diese hat den Auftrag, eine integrierte Lösung zu entwickeln, anhand derer die Orga-

nisation großer Datenmengen unterschiedlicher Quellen und Formate gehandhabt werden kann. Momentan werden zwei unterschiedliche Softwarelösungen ausgewertet, außerdem wurde ein Pilotprojekt unter Verwendung der Daten der Disease Area Lungenkrebs initiiert.

Plattform Biobanking

Wissenschaftliche Koordinatoren

Prof. Dr. Andreas Günther (UGMLC)

Beteiligte DZL-Partnerstandorte

Dr. Thomas Muley (TLRC)

Anzahl beteiligter Wissenschaftler

ARCN, BREATH, UGMLC, TLRC, CPC-M

11

Einleitung und Ziele:

Biomaterialien sind Schlüsselkomponenten in der erfolgreichen translationalen Forschung. Translationale Forschungsprojekte können entweder mit einer „von unten nach oben“-Strategie, also vom Reaktionsgefäß zum Patienten, verfolgt werden, oder durch eine „von oben nach unten“-Strategie, also vom Patienten zum zellulären Mechanismus. In beiden Fällen sind Biomaterialien von höchster Wichtigkeit, da sie die Basis der Entdeckung

neuer Konzepte für Pathomechanismen, von innovativen Therapien und individualisierten Behandlungsmöglichkeiten (die sogenannte „individualisierte Medizin“ und „gezielte Therapie“) sowie der Identifizierung prognostisch relevanter Biomarker und der Verifizierung von Untersuchungsergebnissen aus der Grundlagenforschung darstellen.

Ziele für das Jahr 2012 – Plattform Biobanking

Ziel 1 – Aufbau eines DZL Biobanken Portals

- Durchführung eines Auftakttreffens der Kooperationspartner zur Abstimmung der Arbeitsgruppen
- Durchführung von regelmäßigen Treffen der Plattformarbeitsgruppen
- Einrichtung eines zentralen DZL-Biobankenportals

Ziel 2 – Harmonisierung von Vorgehensweisen und Richtlinien

- Festlegung der „DZL biobanking working group“ und Durchführung regelmäßiger Treffen
- Erfassung vorhandener SOPs

Ziel 3 – Harmonisierung der Phänotypisierungswerkzeuge

- Erfassung vorhandener Phänotypisierungswerkzeuge
- Erstellung eines zentralen, krankheitsunabhängigen Parameterkatalogs zu Biomaterialsammlung, Lagerung und Dokumentation



Die zentral organisierte DZL Plattform „Biobanking“ soll DZL-Wissenschaftlern und externen Kooperationspartnern einen einfachen und direkten Zugang zu Biomaterialien von Patienten mit den im DZL erforschten Lungenerkrankungen bieten. Die folgenden Schritte zum Erreichen der oben genannten Ziele wurden bereits durchgeführt:

1. Die Struktur, Organisation, Zustimmungsverfahren, das Datenmanagement, die Qualitätskontrollverfahren und Biomaterialsammlungen der standortspezifischen lokalen Biobanken wurden festgelegt.

2. Die in Schritt 1 gewonnenen Daten wurden auf die „Biobanking“ Webseite der DZL-Startseite (www.dzl.de) eingetragen. Nun kann sich jeder Wissenschaftler selbst über die Verfügbarkeit der gesammelten Biomaterialien von Patienten mit einer bestimmten Erkrankung informieren. Außerdem erhält er die Information, welche formellen Aspekte er erfüllen muss, um auf diese Biomaterialien zugreifen zu können.

3. Um innerhalb des DZL Biomaterialien mit einem einheitlichen Zustimmungsverfahren sammeln zu können, haben die Plattformmitglieder ein weit gefasstes Zustimmungformular entworfen, das auf die Formulare kürzlich etablierter größerer Biobanken (wie zum Beispiel IBDW; Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg oder m4 Biobank Alliance Munich)

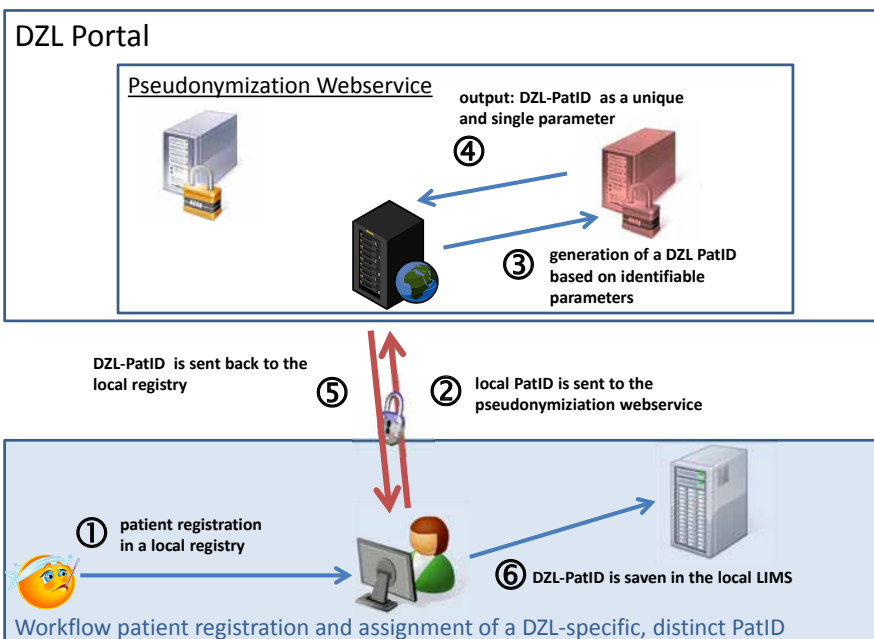


Abbildung 1

aufbaut, sowie auf die Version eines erst unlängst von der „Arbeitsgruppe Biobanken im Arbeitskreis medizinischer Ethikkommissionen (AK-EK)“ entwickelten Zustimmungformulars. Dieses wird die Basis für zukünftige biobankbasierte Zustimmungsverfahren in ganz Deutschland darstellen. Diese Prozedur soll, zusammen mit einem DZL-weiten Datenschutzkonzept im Jahr 2013 der ersten Ethikkommission präsentiert werden und in Zukunft als Standard für alle weiteren Biomaterialiensammlungen verwendet werden. Das Verfahren umfasst dabei nicht nur die Sammlung und die zeitlich unbegrenzte Verwendung der Materialien, sondern auch die Beschaffung und Aufbewahrung von Phänotypisierungsdaten, einschließlich radiologischer und histologischer Daten, sowie die Beschaffung und Aufbewahrung von genetischen Daten, einschließlich „Next Generation Sequencing“ oder „Deep Sequencing“ Daten. Das Zustimmungformular deckt auch die Zustimmung für Kinder und Erziehungsberechtigte ab. Datenaustausch zwischen DZL-Wissenschaftlern wird dadurch einfach und datenschutzkonform möglich sein.

4. Auf Basis des Datenschutzkonzeptes welches auf den neuesten Standards basiert (TMF, Datenschutzbeauftragte), wird ein doppelt pseudonymisierendes Verfahren genutzt, welches eine Rückidentifizierung der Patienten unmöglich macht (siehe Abbildung). Anhand dieser Technik können im ganzen DZL für

Standorte, Proben und Sammeldatum spezifische LabIDs erstellt werden, und damit eine einmalige definitive DZL-weite LabID. Die für diesen Service benötigte Software- und Hardwarestruktur besteht bereits. Das Votum der TMF und der örtlichen Datenschutzbeauftragten stehen noch aus. Sobald diese, sowie die Voten der Ethikkommissionen vorliegen, wird die gesamte DZL Biobankstruktur, einschließlich Biomaterialerwerb, Sammlung der Phänotypisierungsdaten und Datenanalyse mit Hilfe eines Data Warehouse-Konzeptes dem DZL allgemein zur Verfügung stehen.

5. Um die Qualität der gesammelten Daten und Biomaterialien zu verbessern, hat die Plattform Biobanking systematisch alle Prozeduren, die die Patientenidentifizierung, die Gewinnung von Biomaterialien, deren

primäre Aufbereitung für verschiedene Zwecke (RNA- und Proteinisolierung, Zellisolation etc), Versand und weitere Schritte für die Analyse betreffen, systematisch überarbeitet. Dabei wurde eine komplette Liste erstellt, die alle verwendeten Prozeduren umfasst und die als Grundlage für die Entwicklung DZL-weiter SOPs dient, um die aktuellen SOPs der verschiedenen DZL Standorte einander anzugleichen. Dafür wurde eine einheitliche Vorlage entwickelt, und die ersten vereinheitlichten SOPs liegen den verschiedenen Disease Area Mitgliedern bereits zur endgültigen Genehmigung vor.

6. Da die Biomaterialien nicht zentral gelagert werden, haben sich die Plattformmitglieder darauf geeinigt, ihre individuellen Lagerungs- und Beschriftungssysteme zu verwenden. Die meisten DZL Mitglieder benutzen

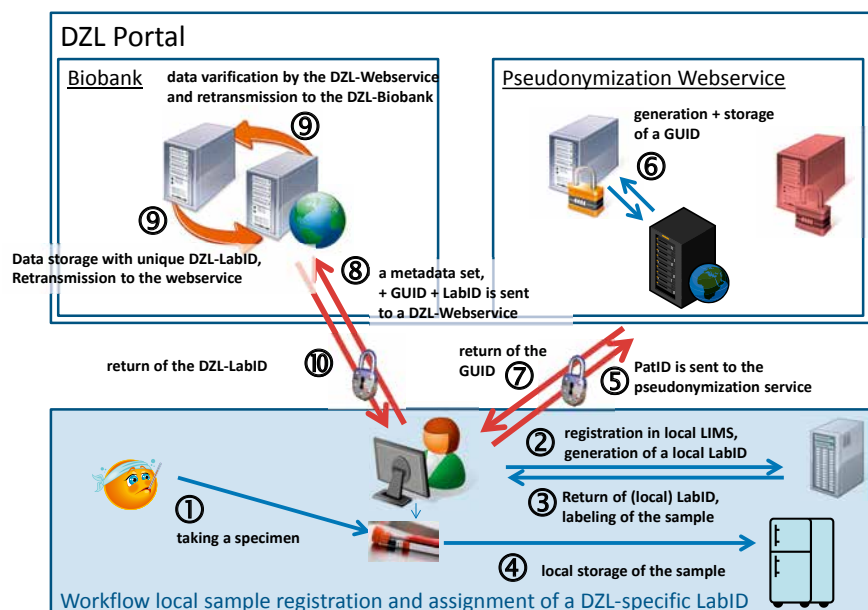


Abbildung 2

für die Probenregistrierung und -nachverfolgung 2D-Barcoderöhrchen von verschiedenen Firmen und unterschiedliche Laborinformations- und managementsysteme (LIMS). Wie oben beschrieben, werden die Proben, die mit dem DZL-internen Zustimmungsverfahren gesammelt wurden, zusätzlich mit einer DZL-spezifischen Proben ID beschriftet (siehe Abbildung 2).

Phänotypisierungsdaten werden

entweder im Rahmen DZL-assoziierter Register (wie z.B. COSYCONET, eurIPFnet) gesammelt oder durch die Verwendung spezieller Programme, welche für das DZL entwickelt werden. In jedem Fall erlaubt die doppelte Pseudonymisierung die Verbindung der Proben mit den Phänotypisierungsdaten (biometrische Daten, Familienhistorie, berufliche Historie und krankheitsspezifische klinische Parameter). Um diesen Prozess weiter

zu vereinfachen, um die Daten von mehreren DZL Standorten integrieren zu können und um gegebenenfalls auch Forschungsdaten (z. B. alle ~omics Daten) mit einbeziehen zu können, wurde ein übergreifendes Data Warehouse System entwickelt, welches auf i2b2 (Informatics for Integrating Biology & the Bedside) basiert. Die IT-Struktur- und IT-Management- Konzeptvorschläge werden wie in Abbildung 3 umgesetzt.

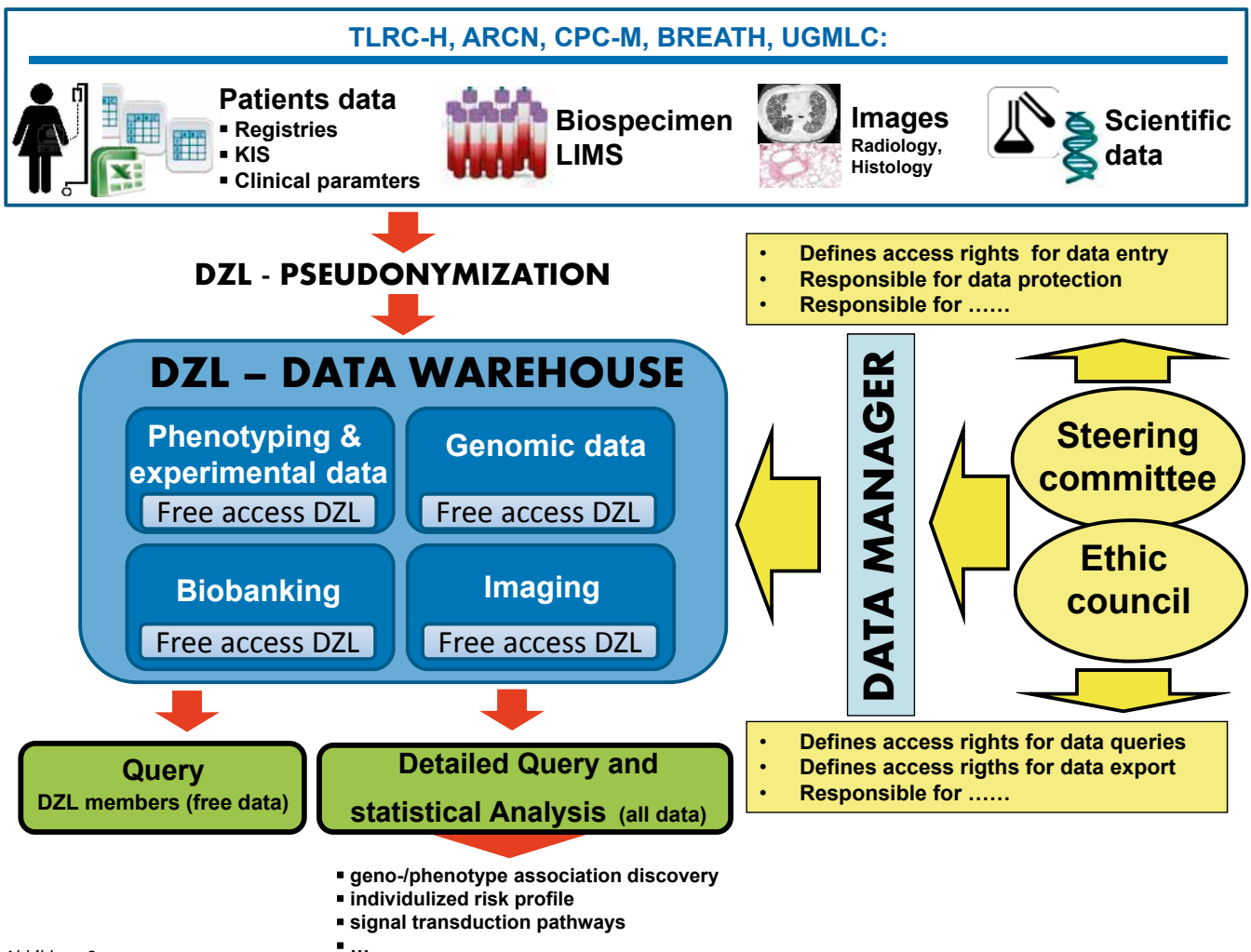


Abbildung 3

Plattform bildgebende Verfahren (Imaging)

Wissenschaftliche Koordinatoren

Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor, TLRC

Prof. Dr. med. Matthias Ochs, BREATH

Prof. Dr. Heinz Fehrenbach, ARCN

ARCN, BREATH, UGMLC, TLRC, CPC-M

Beteiligte DZL-Partnerstandorte

Anzahl beteiligter Wissenschaftler

18

Übersicht

In den Lebenswissenschaften wird ein breites Spektrum an bildgebenden Verfahren genutzt, um lebende Systeme zu verstehen und die Entwicklung von Medikamenten zu unterstützen. Die Plattform bildgebende Verfahren („Imaging“) wurde als ein Netzwerk von sich ergänzender Expertise und Infrastruktur innerhalb des DZL aufgebaut, um den wissenschaftlichen Austausch zu fördern und den Zugang zu den neuesten bildgebenden Verfahren in der Forschung sicherzustellen. Die Vereinigung von Radiologie und Mikroskopie unter dem Dach der Plattform

ermöglicht eine Identifizierung und Nutzung der Schnittstellenbereiche beider Verfahren. Die Hauptfunktion der Plattform besteht darin, bildgebende Technologien anzubieten, zu verbreiten und zu teilen.

Im Jahr 2012 wurde die Struktur der Plattformorganisation entwickelt und etabliert. Um die Kommunikation zwischen allen Plattformmitgliedern zu verbessern und standortübergreifende Projekte zu koordinieren, wurde ein zentrales Koordinationsbüro unter der Leitung des Translational Lung

Research Centers (TLRC) mit Sitz in Heidelberg gegründet. Ebenfalls vom TLRC wurde 2012 ein IT-Spezialist angestellt, der die Grundlage für die zentrale Bilddatenbank (Image Bank), Hauptprojekt der Plattform Bildgebung, gelegt hat.

Die Nutzung der Bilddatenbank unterliegt ethischen Gesichtspunkten, dem rechtlichen Rahmen, den Datenschutzgesetzen und den jeweils entsprechenden Verordnungen und Vorschriften an den verschiedenen DZL-Forschungsstandorten.

Ziele für das Jahr 2012 – Plattform Bildgebende Verfahren

Ziel 1 – Rahmenbedingungen

- Etablierung eines zentralen Koordinationsbüros in Heidelberg

Ziel 2 – Austausch von Methodiken

- Umsetzung der ersten Interaktionen bezüglich der Methoden
- Meeting in Hannover, um die Verwendung der bildgebenden Verfahren in den Disease Areas ALI, COPD und ELD zu besprechen

Ziel 3 – Grundlegende Vorschriften

- Satzungen
- Festlegung der wichtigsten Bildgebungsverfahren,

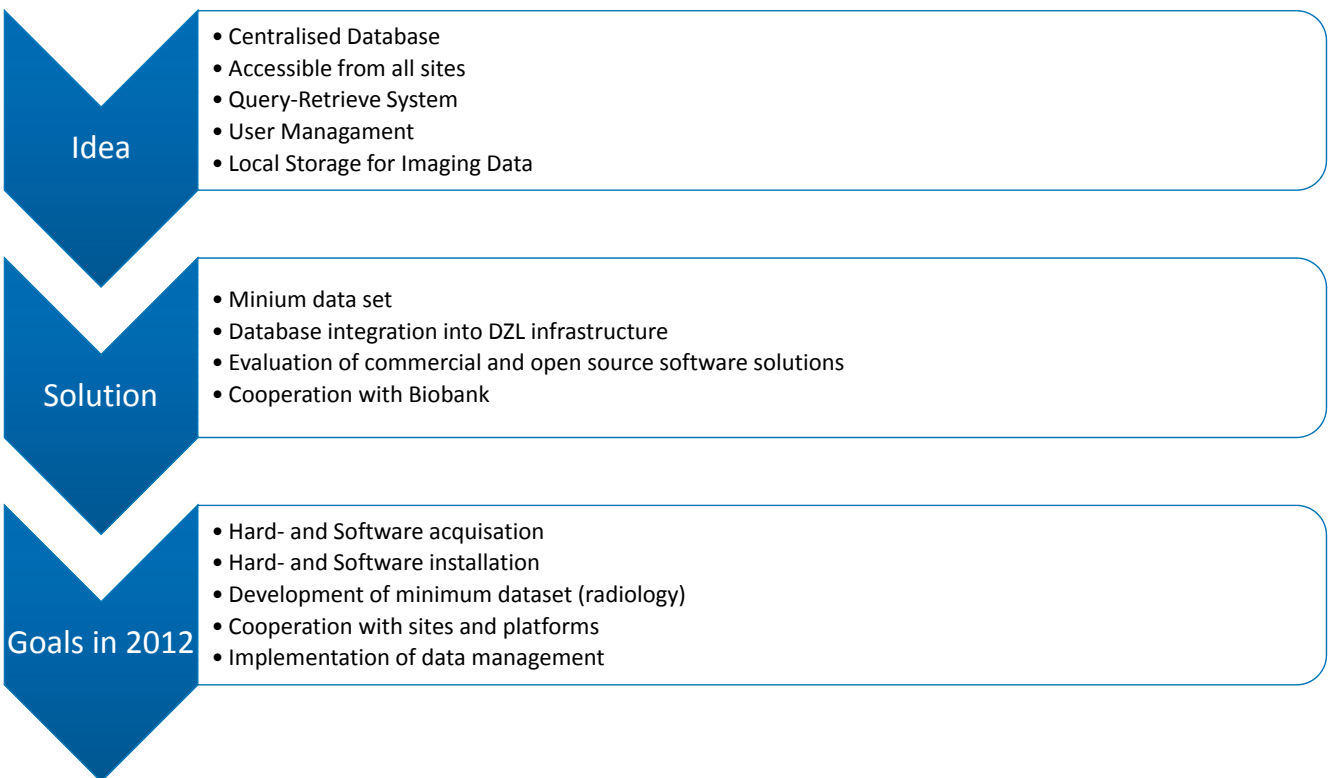
für welche Standardarbeitsanweisungen (standard operating procedures, SOPs) erarbeitet werden müssen

- Erste genehmigte SOPs
 - Kostenaufstellung

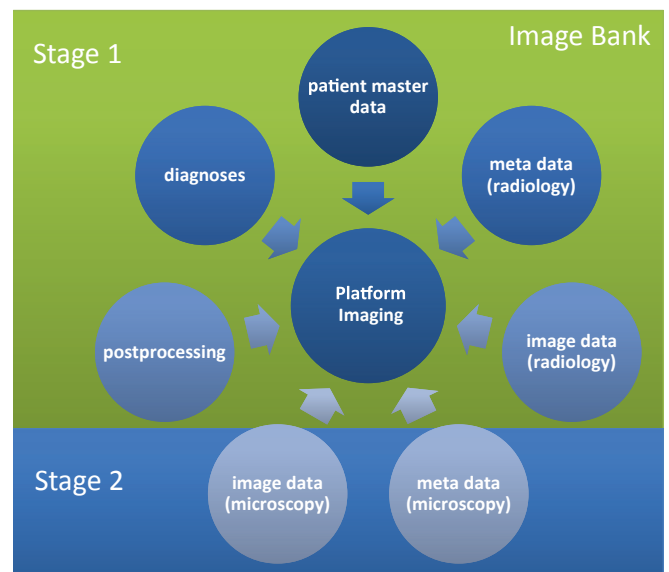
Ziel 4 – Bilddatenbank

- Entwicklung eines Konzeptes für die Bilddatenbank
- Aufstellung von Basisvariablen
- Technische Einzelheiten für den Datenbankserver
- Festlegung des Standortes/in Heidelberg am DKFZ
- Anschaffungen

Hauptprojekt der Plattform bildgebende Verfahren: Die Bilddatenbank



Der Grundgedanke hinter der Bilddatenbank ist die Erstellung einer zentralen Datenbank, welche Informationen über die Technologien verschiedener bildgebender Verfahren, die entsprechenden Regelwerke, SOPs, Bilddaten und ein Dokumentenmanagementsystem enthält. Sie sollte von allen Standorten mit einer benutzerfreundlichen grafischen Benutzeroberfläche zugänglich sein und durch ein Query/Retrieve System die Möglichkeit bieten, Daten zu finden und herunterzuladen. Außerdem sollte das System in Zukunft Bilddaten automatisch in die Datenbank hochladen können und damit sein eigenes Benutzermanagement beinhalten. Um das Query/Retrieve System zu vereinfachen, müssen die Bilddaten in einer lokalen Datenbank gespeichert werden. Nach einer systematischen Beurteilung verschiedener Softwares wurden 2012 die passende Hardware und Software installiert (Abbildung 1).



Des Weiteren wurden die erforderlichen Mindestdatensätze entwickelt und Datenmanagementprozeduren etabliert. Da Bilddaten schwierig zu katalogisieren sind, ist es notwendig, Informationen über die Bilddaten (Metadaten) zusätzlich in die Datenbank hochzuladen. Dafür wurde ein Mindestdatensatz entwickelt, welcher von allen Standorten zur Verfügung gestellt werden muss. Dieser Datensatz besteht aus Bildmetadaten, Patientenstammdaten, Diagnosen und Daten über die Weiterverarbeitung bzw. die Auswertung.

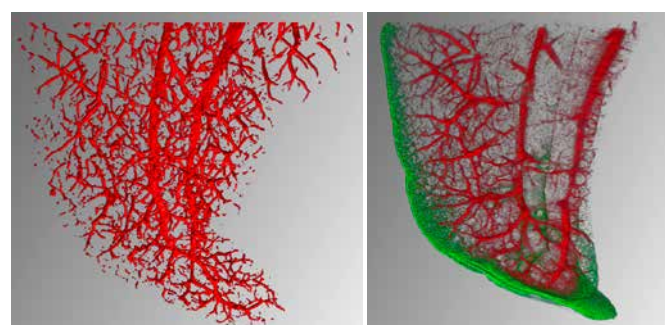
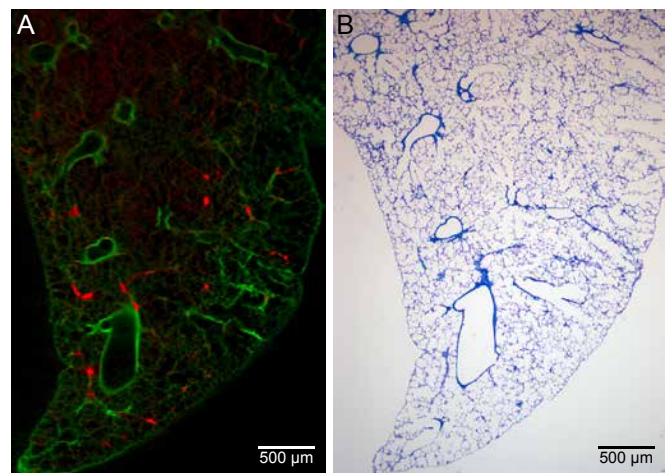
Forschungshighlight #1: Mikroskopie

Zerstörungsfreie ex vivo Bildgebung von ganzen fixierten Mauslungen mit Scanning Laser Optical Tomography (SLOT).

Die verfügbare bildgebende Technologie, welche auf der sogenannten Optical Projection Tomography basiert, wurde hinsichtlich der Empfindlichkeit (Effizienz der Photonenerfassung) mit Hilfe eines Laserscanners optimiert. Durch die Verwendung eines neu entwickelten Protokolls für die Lungenpräparation können in weniger als 30 Minuten gleichzeitig Projektionsdaten im Transmissions- und im Fluoreszenzmodus mit Auflösung bis in den Alveolarbereich gewonnen werden (obere Reihe).

Aus diesen Daten können volumetrische Daten aus mehreren Schichten von dünnen optischen Schnitten in jeder räumlichen Ausrichtung rekonstruiert werden (mittlere Reihe links, Vgl. zu histologischen Schnitt rechts) und ermöglichen damit eine quantitative (stereologische) Analyse und 3D-Rekonstruktion der zu untersuchenden Struktur, wie zum Beispiel von Blutgefäßen oder einzelnen Acini (untere Reihe). Dieser Ansatz wird im Moment im Hinblick auf die Abbildung von Tiermodellen und klinischen Proben weiterentwickelt. (Abbildung: Kellner et al., J Appl Physiol 113 (6): 975, 2012 mit Genehmigung der American Physiological Society.)

Die Idee einer silobasierten Softwarelösung für die Bilddatenbank wurde zugunsten einer Integration der Datenbank in die DZ- Infrastruktur verworfen. Der nächste Schritt bestand aus einer Bewertung verschiedener kommerziell verfügbarer und „open source“ Softwarelösungen. Während der Auswertungsphase wurde eng mit der Plattform Biobank zusammengearbeitet, da diese ähnliche Vorgaben bezüglich der zentralen Anforderungen, wie zum Beispiel an einen Pseudonymisierungsservice haben.

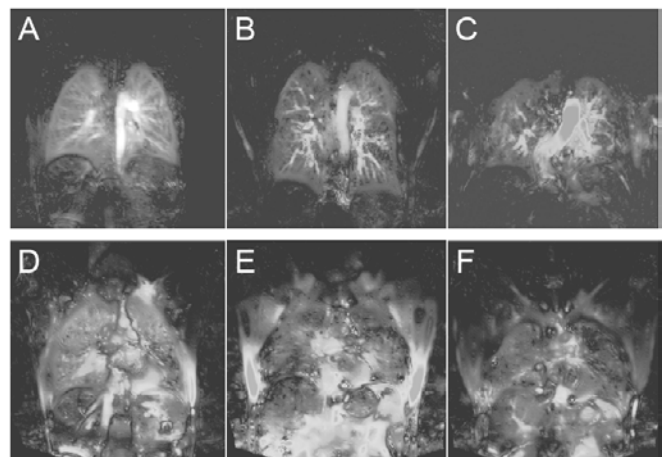


Forschungshighlight #2: Radiologie

Nicht-contrastverstärkte Bildgebung der pulmonalen Perfusion und Ventilation

Die Handhabung von Lungenerkrankungen erfordert angemessene diagnostische Instrumente, welche eine morphologische und eine funktionale Beurteilung des Organs ermöglichen. Computertomographie (CT) wird momentan als Standardmethode für die Bewertung der Lungenmorphologie verwendet. Für die Untersuchung der Lungenfunktion existieren Lungenfunktionstests (pulmonary function tests, PFTs), diese zeigen jedoch nicht, welche Teile der Lunge genau erkrankt sind. Kürzlich wurde gezeigt, dass die örtliche Feststellung von Lungendurchblutungen und -ventilationsstörungen hilfreiche neue Erkenntnisse bringt und für die klinische Diagnose und Nachbetreuung von chronischen Lungenerkrankungen wie Asthma, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung COPD, zystischer Fibrose oder pulmonaler Hypertonie, bei denen eine räumliche Heterogenität von Perfusion und Ventilation vorliegt, immer mehr an Bedeutung erlangt.

Für das funktionelle MRI der Lunge ohne Kontrastmittel wurde die Fourier- (Fourier decomposition, FD) Methode vorgeschlagen. Es konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, auch ohne Kontrastmittel oder Atemstilltaktung (Respiratory Gating), die regionale Perfusion und Ventilation sichtbar zu machen. Eur J Radiol. 2013 Jun;82:1015-22)



Typische Beispiele von koronaler Fourierzerlegung (FD), perfusionsgewichteten (Qw) und ventilationsgewichteten (Vw) Rekonstruktionen mit unterschiedlichen Bildqualitäten. A) Qw Bild mit sehr guter Qualität (B) Qw Bild mit guter Qualität (C) Qw Bild mit nicht diagnostischer Qualität (E) Vw Bild mit guter Qualität (F) Vw Bild mit nicht diagnostischer Qualität

Top Publikationen – Mikroskopie:

1. Kellner M, Heidrich M, Beigel R, Lorbeer RA, Knudsen L, Ripken T, Heisterkamp A, Meyer H, Kühnel MP, Ochs M. Imaging of the mouse lung with scanning laser optical tomography (SLOT). *J Appl Physiol* 113:975-983, 2012
2. Vasilescu DM, Gao Z, Saha PK, Yin L, Wang G, Haefeli-Bleuer B, Ochs M, Weibel ER, Hoffman EA. Assessment of morphometry of pulmonary acini in mouse lungs by non-destructive imaging using multi-scale micro-computed tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:17105-17110, 2012
3. Röckendorf N, Borschbach M, Frey A (2012) Molecular evolution of peptide ligands with custom-tailored characteristics for targeting of glycostructures, *PLoS Computational Biology* 8 (12); e1002800

Top Publikationen – Radiologie:

1. Eichinger M, Optazait DE, Kopp-Schneider A, Hintze C, Biederer J, Niemann A, Mall MA, Wielputz MO, Kauczor HU, Puderbach M. Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI. *Eur J Radiol* 2012; 81:1321-1329.
2. Hopkins SR, Wielputz MO, Kauczor HU. Imaging lung perfusion. *J Appl Physiol* 2012; 113:328-339.
3. Koenigkam-Santos M, Puderbach M, Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F, Kauczor HU, Heussel CP. Incomplete fissures in severe emphysematous patients evaluated with MDCT: incidence and interobserver agreement among radiologists and pneumologists. *Eur J Radiol* 2012; 81:4161-4166.

DZL-Ausschuss für klinische Studien

Oft führt innovative Forschung in unerwartete Richtungen. Um auf neue Erkenntnisse reagieren und sie so schnell wie möglich zu Behandlungsmöglichkeiten für Patienten weiterentwickeln zu können, ist ein Teil des DZL-Budgets für die Finanzierung von unabhängigen, von Forschern initiierten, klinischen Studien vorgesehen. Diese Mittel können beim DZL-Ausschuss für klinische Studien beantragt werden. Dieser gibt dann eine Empfehlung ab, welche vom DZL-Vorstand begutachtet und genehmigt bzw. abgelehnt wird. Im Jahr 2012 wurden folgende Studien finanziert:

- Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Pilotstudie zur Sicherheit von hypertotonischer Kochsalzlösung als präventive Inhalationstherapie bei neugeborenen Patienten mit zystischer Fibrose
 - Versuchsleiter: M.A. Mall (TLRC)
- Umfassende Charakterisierung des nicht- kleinzelligen

ligen Lungenkarzinoms (NSCLC) durch integrierte klinische und molekulare Untersuchungen

- Versuchsleiter: M. Thomas (TLRC), R.M. Huber (CPC-M)
- Klinische Validierung der iNOS-EMAPII-Achse als mögliche Biomarker, prognostische Indikatoren und neue therapeutische Zielstrukturen bei COPD
 - Versuchsleiter: R. Voswinkel (UGMLC), C. Vogelmeier (UGMLC)
- Klinische Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik von verschiedenen Dosen des humanen GATA-3-spezifischen DNAzyme SB010 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD – eine randomisierte, doppelblinde, Parallelgruppen-multizentrische Pilotstudie
 - Versuchsleiter: C. Vogelmeier (UGMLC)



Kooperation und Zusammenarbeit



DZL-Auftakttreffen, Frankfurt, 2012

Das DZL steht für Kooperation und Kollaboration: Mehr als 50% der DZL Finanzmittel wurden Projekten zugesprochen, an denen mehr als ein Standort mitarbeitet. Regelmäßige Disease Area- und Plattform-Meetings erleichtern die Zusammenarbeit, und das DZL Jahrestreffen bringt die Wissenschaftler aller Forschungsgebiete zusammen, so dass sie sich gegenseitig über die neuesten Fortschritte berichten und Ideen austauschen können. Am Auftakttreffen in Frankfurt im Januar 2012 nahmen fast 200 DZL-Wissenschaftler teil.

Der DZL-Vorstand, dem Repräsentanten aller Standorte angehören, tauscht sich wöchentlich aus, um neue Erkenntnisse zu diskutieren, mögliche Synergien zu identifizieren und das DZL auf einer funktions- und ortsübergreifenden Basis zu leiten.

Das DZL ist an mehreren nationalen Forschungsverbänden beteiligt. Im Jahr 2012 war das DZL assoziiertes Mitglied der „Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte Medizinische Forschung“ (TMF e.V.), die volle Mitgliedschaft ist für 2013 geplant, wodurch alle DZL-Mitglieder Zugang zu dieser Plattform haben werden. Außerdem kooperiert das DZL eng mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP), in deren Fachzeitschrift („Pneumologie“) regelmäßig die aktuellsten DZL-Nachrichten publiziert werden. Die DGP hat zudem ein Stipendium für junge Forscher außerhalb des DZL zur weiteren Qualifikation an DZL-Standorten etabliert. Auf internationaler Ebene wurde 2012 eine Kooperation mit INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) initiiert, um eine deutsch-französische Lungenschule aufzubauen.

Nachwuchsförderung und Chancengleichheit

Maßnahmen zur Förderung junger Wissenschaftler werden im DZL auf mehreren Ebenen durchgeführt. Unabhängige Nachwuchsgruppenleitungspositionen und W2 Professuren wurden ausgeschrieben, die Einstellungsverfahren stehen kurz vor dem Abschluss. An allen DZL-Standorten werden junge Forscher aktiv in nationale und internationale Konferenzen eingebunden, und zwar innerhalb des DZL und extern. Die Etablierung eines DZL/DGP Stipendiums für junge Forscher wurde 2012 angekündigt und wird 2013 das erste Mal vergeben werden. Zusätzlich wurde 2012 ein Förderantrag für eine DZL-weite Deutsch-Französische Lungenschule eingereicht, welche die Zusammenarbeit deutscher und französischer Lungenforscher fördern soll und eine länderübergreifende Fortbildung ermöglicht.

Nachwuchsförderung in standortspezifischen Programmen

Junge DZL-Forscher haben Zugang zu den bereits existierenden Graduiertenprogrammen an jedem Standort. So haben PhD Studenten vom ARCN die Möglichkeit, an mehreren verschiedenen Graduiertenprogrammen teilzunehmen. Die Universitäten Kiel und Lübeck unterstützen Doktoranden über ihre jeweiligen Graduiertenzentren. Außerdem gibt es zwei Graduiertenprogramme (Graduiertenkolleg, GRK) an diesen Universitäten, die aus der DFG Exzellenzinitiative hervorgegangen sind, nämlich das GRK „Modulation of Autoimmunity“ und das GRK „Genes, Environment, Inflammation“. In beiden Programmen ist die Lungengrundlagenforschung Teil der Lehrinhalte. Das Forschungszentrum Borstel unterhält die Borstel Biomedical Research School (BBRS). Diese stellt eine Initiative dar, die sich vollkommen auf die Lungenforschung spezialisiert hat. Dabei hat sie wissenschaftliche Themen und Soft Skills auf dem Programm und unterhält außerdem ein Mentorenprogramm für alle PhD-Studenten des Instituts.

Im DZL-Standort BREATH nehmen viele PhD-Studenten an einem der Programme teil, die von der Hannover Biomedical Research School (HBRS) angeboten werden, zum Beispiel die Doktorandenprogramme „Molecular Science“

oder „Regenerative Medicine“, oder, für Medizinstudenten, das StrucMed Programm (Structured Medical Doctors' program). Das StrucMed Programm ist ein einmaliges Programm für Medizinstudenten, welches 9 Monate Forschung im Labor beinhaltet. Im Rahmen aller Programme finden wissenschaftliche Vorlesungen und Soft Skill-Kurse statt, außerdem Mentorenprogramme und wissenschaftliche Veranstaltungen. Zusätzlich nehmen alle jungen Forscher, die an DZL-Projekten mitarbeiten, vierteljährlich an den von BREATH organisierten Kolloquien teil. In diesen Veranstaltungen präsentieren und diskutieren DZL-Gruppenleiter und deren Arbeitsgruppen ihre DZL-assoziierten Projekte.

Die Forschungsschule „Lung Biology and Disease“ ist ein internationales, interdisziplinäres und thematisch fokussiertes Doktorandentrainingsprogramm, welches im CPC-M gegründet wurde. Über einen Zeitraum von drei Jahren profitieren Medizindoktoranden und PhD-Studenten von themenübergreifenden Lehrveranstaltungen und engen Mentorenprogrammen während sie gleichzeitig hochanspruchsvolle Forschungsprojekte in einer der CPC-M-Arbeitsgruppen bearbeiten. Unter der Aufsicht höchst erfahrener Hochschullehrer wird den Studenten die Möglichkeit geboten, die Biologie der Lunge und deren Erkrankungen an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und klinischer Medizin zu erforschen. Im Rahmen dieses Programmes trafen sich Studenten und Fachbereichsmitglieder des Helmholtz-Zentrums München und der französischen Organisation INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris) im Februar 2012 zum ersten deutsch-französischen Retreat mit dem Thema chronische Lungenerkrankungen. Der Retreat war aus



INSERM Retreat 2012

dem strategischen Plan des CPC-M und INSERM entstanden, mit Hilfe dessen die gemeinsame Ausbildung im Bereich der chronischen Lungenerkrankungen koordiniert wird. Im Rahmen dieser Veranstaltung hielten geladene Fachbereichsmitglieder und Gastredner themenspezifische Vorträge und alle Doktoranden präsentierten den Fortschritt ihrer Forschungsprojekte. Während der „meet-the-professor“ Seminare gab es für die Doktoranden die Möglichkeit, ihre Karrierepläne zu besprechen und erfahrene Fachbereichsmitglieder zu befragen, die ihnen Ratschläge für ihren beruflichen Werdegang gaben. Insgesamt besuchten 135 Teilnehmer, Repräsentanten verschiedener DZL-Standorte mit einbezogen, den Retreat.

Am TLRC sind die Medizindoktoranden und PhD Studenten in der „Hartmut Hoffmann-Berling International Graduate

School of Molecular and Cellular Biology“ (HBIGS) eingeschrieben. Das strukturierte PhD-Programm umfasst Training in Grundkursen für hoch anspruchsvolle Technologien der Lebenswissenschaften sowie Soft Skill-Kurse wie wissenschaftliches Schreiben und Projektmanagement. Die Studenten treffen sich im Rahmen der Betreuung ihrer Doktorarbeit regelmäßig mit ihrem Beratungskomitee. Die Ausbildung findet parallel zu ihrer Laborarbeit im Rahmen des TLRC Forschungsprogrammes statt. Die Mitglieder des Fachbereiches und die jungen Forscher treffen sich monatlich in Forschungsseminaren mit geladenen Vortragenden aus dem DZL oder aus anderen nationalen oder internationalen Forschungsinstitutionen.

Die UGMLC School stellt das übergreifende Dachprogramm

Announcing the 5th Scientific Symposium of the
University of Giessen and Marburg Lung Center School
17th -18th September, 2012

Developing the Lung

How the extracellular matrix drives alveolar development and regeneration

Saverio Bellusci (Giessen)
Anne Hilgendorff (Munich)
Alan Jobe (Cincinnati)
Martin Kolb (Hamilton)
Thomas Mariani (Rochester)
Stephen McGowan (Iowa)
Robert Mecham (St. Louis)
Steven Mentzer (Boston)
Parviz Minoo (Los Angeles)
Rory E. Morty (Bad Nauheim)
Anne-Karina Perl (Cincinnati)
Richard Pierce (St. Louis)
Daniel Rifkin (New York)
Keith Tanswell (Toronto)
Sophie Thompson (Manchester)
Daniel Tschumperlin (Boston)
Robert Voswinckel (Bad Nauheim)
David Warburton (Los Angeles)

Venue: Schlosshotel Waldeck
34513 Waldeck, Hessen, Germany

Scientific Organisers and Planning Committee

Rory E. Morty • Dorothea M. Peters • Florian Veit •
Thomas J. Mariani • Werner Seeger

Capacity is Limited – Registration is Required
Information: www.uni-giessen.de/cms/ugmlc/symposia/developing
Enquiries: rory.morty@innere.med.uni-giessen.de



Announcing the 2nd Career Development Symposium of the
University of Giessen and Marburg Lung Center School
11th June, 2012

Funding the Lung

Funding support for junior scientists interested in cardiopulmonary research

Robert Bals
European Respiratory Society

Anjana Buckow
Deutsche Forschungsgemeinschaft

Masashi Nakagawa
Japan Society for the Promotion of Science

Christian Schäfer
Deutscher Akademischer Austausch Dienst

Tali Rosenbaum & Mina Horesh
German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development

Nicola Staeck
Alexander von Humboldt Foundation & Marie Curie Actions

Venue: Hotel Burg Staufenberg
35460 Staufenberg, Hessen, Germany

Scientific Organisers and Planning Committee

Rory E. Morty • Dorothea M. Peters • Florian Veit • Werner Seeger
from the University of Giessen and Marburg Lung Center

Capacity is Limited – Registration is Required
Information: www.uni-giessen.de/cms/ugmlc/symposia/funding
Enquiries: rory.morty@innere.med.uni-giessen.de



Announcing the 6th Scientific Symposium of the
University of Giessen and Marburg Lung Center School
22nd -23rd October, 2012

Perspectives on the Lung

What have we learnt – and where do we go?

Peter Barges (London)
Keith Campbell (Nottingham)
Wellington Cardoso (Boston)
Joel Cooper (Pittsburgh)
Patricia Finn (Chicago)
Yoshihiro Kawaoka (Milwaukee)
Paolo Macchiarini (Stockholm)
Charles Powell (New York)
Klaus Rabe (Großhansdorf)
Werner Seeger (Gießen)
Susan Shurin (Bethesda)
Duncan Stewart (Ottawa)
Jasha Sznajder (Chicago)
Dick Tibboel (Rotterdam)
Ewald Weibel (Bern)
Sir Magdi Yacoub (London)



Venue: Schlosshotel Romrod
36329 Romrod, Hessen, Germany

Scientific Organisers and Planning Committee

Rory E. Morty • Dorothea M. Peters • Florian Veit • Werner Seeger
from the University of Giessen and Marburg Lung Center



Capacity is Limited – Registration is Required

Information: www.uni-giessen.de/cms/ugmlc/symposia/perspectives

Enquiries: rory.morty@innere.med.uni-giessen.de



LOEWE – Landes-Offensive
zur Entwicklung Wissenschaftlich-
ökonomischer Exzellenz



Announcing the 7th Scientific Symposium of the
University of Giessen and Marburg Lung Center School
12th – 13th November, 2012

Programming the Lung

Epigenetic control of lung biology through histone and chromatin modification

Ian M. Adcock (London)
Guillermo Barreto (Bad Nauheim)
Steve A. Belinsky (Albuquerque)
Jim R. Davie (Manitoba)
François Fuks (Brussels)
James S. Hagoood (San Diego)
Robert H. Lane (Utah)
Timothy A. McKinsey (Denver)
Irfan Rahman (Rochester)
Soni Pullamsetti (Bad Nauheim)
Juan Sandoval (Barcelona)
Bernd Schmeck (Marburg)
David A. Schwartz (Denver)
Wei Shi (Los Angeles)
Thomas Werner (Michigan)



Venue: Schlosshotel Weilburg
35781 Weilburg, Hessen, Germany

Scientific Organisers and Planning Committee

Rory E. Morty • Dorothea M. Peters • Florian Veit • Werner Seeger
from the University of Giessen and Marburg Lung Center



Capacity is Limited – Registration is Required

Information: www.uni-giessen.de/cms/ugmlc/symposia/programming

Enquiries: rory.morty@innere.med.uni-giessen.de



LOEWE – Landes-Offensive
zur Entwicklung Wissenschaftlich-
ökonomischer Exzellenz



für die Koordination der Ausbildung der Lungenforscher der Universität Gießen, der Universität Marburg und des Max Planck Instituts für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim dar. Studenten der Justus-Liebig-Universität Gießen nehmen außerdem am internationalen Graduiertenprogramm „Molecular Biology and Medicine of the Lung, MBML“ teil, während die Studenten des Max-Planck-Instituts für Herz- und Lungenforschung in der „International Max-Planck Research School for Heart and Lung Research, IMPRS“, eingeschrieben sind. Alle Studenten und Fachbereichsmitglieder profitieren hier von einer Reihe von wissenschaftlichen Symposien und Workshops zur Karriereentwicklung, welche im Rahmen der UGMLC School organisiert werden. Im Jahr 2012 wurden alle DZL Nachwuchswissenschaftler zu speziellen „UGMLC-DZL School Symposien“ un-

ter Teilnahme international höchst renommierter Forscher mit den folgenden Themen eingeladen:

- Developing the Lung
- Funding the Lung
- Perspectives on the Lung
- Programming the Lung

Maßnahmen zur Sicherstellung der Chancengleichheit werden in enger Zusammenarbeit mit den entsprechenden Gremien an den jeweiligen DZL-Partnerstandorten 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.

Öffentlichkeitsarbeit und Preise

Öffentlichkeitsarbeit

Bezüglich seiner Präsenz in der Öffentlichkeit verfolgt das DZL einen vielseitigen Ansatz. Der Lungeninformationsdienst (LID) mit Sitz am Helmholtz-Zentrum in München sorgt dafür, dass neue wissenschaftliche Erkenntnisse und Patienteninformationen über seine Webseite www.lungeninformationsdienst.de und über regelmäßig stattfindende Expertenforen der Öffentlichkeit zur Verfügung stehen. Dabei haben DZL-Wissenschaftler eine wichtige beratende Funktion bei der Arbeit des LID inne, indem sie an diesen Foren teilnehmen und zu LID Publikationen beitragen. Im Jahr 2012 haben DZL-Wissenschaftler an den Patientenforen zu Asthma bei Kindern und zu pulmonaler Hypertonie teilgenommen. Ferner wurden zwei Pressekonferenzen vom DZL abgehalten, eine in Berlin im März, um „100 Tage DZL“ zu feiern, und eine zweite in Wien im September 2012, bei der Jahrestagung der European Respiratory Society. Beide Pressekonferenzen boten die Möglichkeit, der Öffentlichkeit die DZL Forschungspläne und -errungenschaften zu präsentieren.

Des Weiteren veröffentlicht das DZL regelmäßig in der Fachzeitschrift „Pneumologie“. Im Jahr 2012 sind zwei Ausgaben der „Mitteilungsseiten des Deutschen Zentrums für Lungenforschung“ erschienen und ein Übersichtsartikel zur Struktur des Verbundes. Zum Internationalen Symposium 2012 wurden die Posterabstracts veröffentlicht. Zudem wurde ein Artikel über das DZL im internationalen medizinischen Fachjournal „The Lancet“ publiziert. Schließlich ging im Jahr 2012 die neu entworfene Webseite www.dzl.de ins Netz.

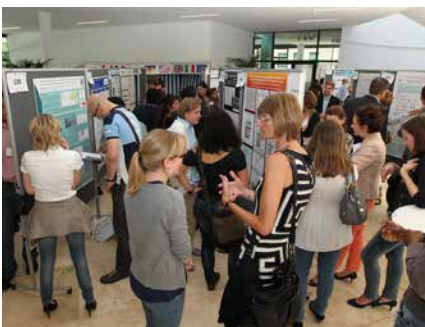
Preise

Im Dezember 2012 wurde bekanntgegeben, dass Prof. Dr. Erika von Mutius, Professorin an der Universität in München (LMU) und DZL Wissenschaftlerin am CPC-M, eine der elf Empfänger des Leibniz Preises 2013 sein wird. Sie wird für ihre Arbeit zur Entwicklung und Behandlung von Lungenerkrankungen bei Kindern gewürdigt, besonders

für ihre fundamentalen Arbeiten über allergisches Asthma. Prof. Dr. von Mutius entdeckte, dass die hygienischen Verhältnisse bei Neugeborenen und Kleinkindern einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Allergien ausüben.

Weitere Preise für DZL-Forscher waren unter anderem der Europe ASPIRE Award für antimykotische Forschung – ein kompetitives Grant Programm für Forscher in Europa (Titel: „Retrospective Interdisciplinary Multicentre Analysis of Fungal Pneumonia in Children“, eine retrospektive, interdisziplinäre Multicenter Analyse von Pilzpneumonie bei Kindern), den Prof. Dr. Claus Peter Heußel vom TLRC erhielt, ebenso wie den Felix-Wachsmann-Preis der Akademie für Fort- und Weiterbildung in der Radiologie. Nicolas Kahn vom TLRC erhielt für seine Dissertation „Gen-Expressions-Analysen aus endobronchialer epithelialer Flüssigkeit zur Abklärung pulmonaler Rundherde“ den Ludolf-Krehl Preis 2012, verliehen von der Südwestdeutschen Gesellschaft für innere Medizin.

Internationales DZL Symposium 2012



Im Juni 2012 richtete das DZL in Zusammenarbeit mit dem Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC) sein erstes internationales Symposium aus. Vom 21. bis zum 23. Juni nahmen mehr als 250 Konferenzbesucher am Symposium „Remodeling, Repair and Regeneration in Lung Diseases“ im Konferenzzentrum Rosenpark in Marburg teil. Einige der weltbesten Lungenforscher, wie zum Beispiel Peter Barnes (Imperial College London, Mitglied des wissenschaftlichen Beirates des DZL), Leo Fabbri (University of Modena & Reggio Emilia), Kurt Stenmark (University of Colorado, Denver) und Joe Garcia (University of Illinois at Chicago)

präsentierten aktuelle Forschungsergebnisse, die für mehrere DZL Disease Areas von Interesse waren. Ein Höhepunkt des Konferenzprogrammes war die „Editor Session“, in welcher die jungen Forscher von hochrenommierten Herausgebern der besten Fachzeitschriften im Bereich der Lungenforschung, Allergien und klinischer Immunologie darin beraten wurden, wie sie ihre Forschungsergebnisse erfolgreich publizieren können. Des Weiteren präsentierten DZL-Forscher über 100 Poster und die Disease Areas nutzten die Möglichkeit, Arbeitstreffen abzuhalten.

Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung

Das zentrale Anliegen der Initiative für 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 die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung 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 Prävention, Diagnose und Behandlung von Krankheiten zu verbessern. Das Ziel ist, eine möglichst wirksame Therapie für den Patienten zu erreichen. Die Forschungspolitik der Zentren betont die enge Zusammenarbeit zwischen den Einheiten der Grundlagenforschung und den Einheiten der klinischen 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 Forschungsstandortes Deutschland verbessern. Damit wird das Land attraktiver

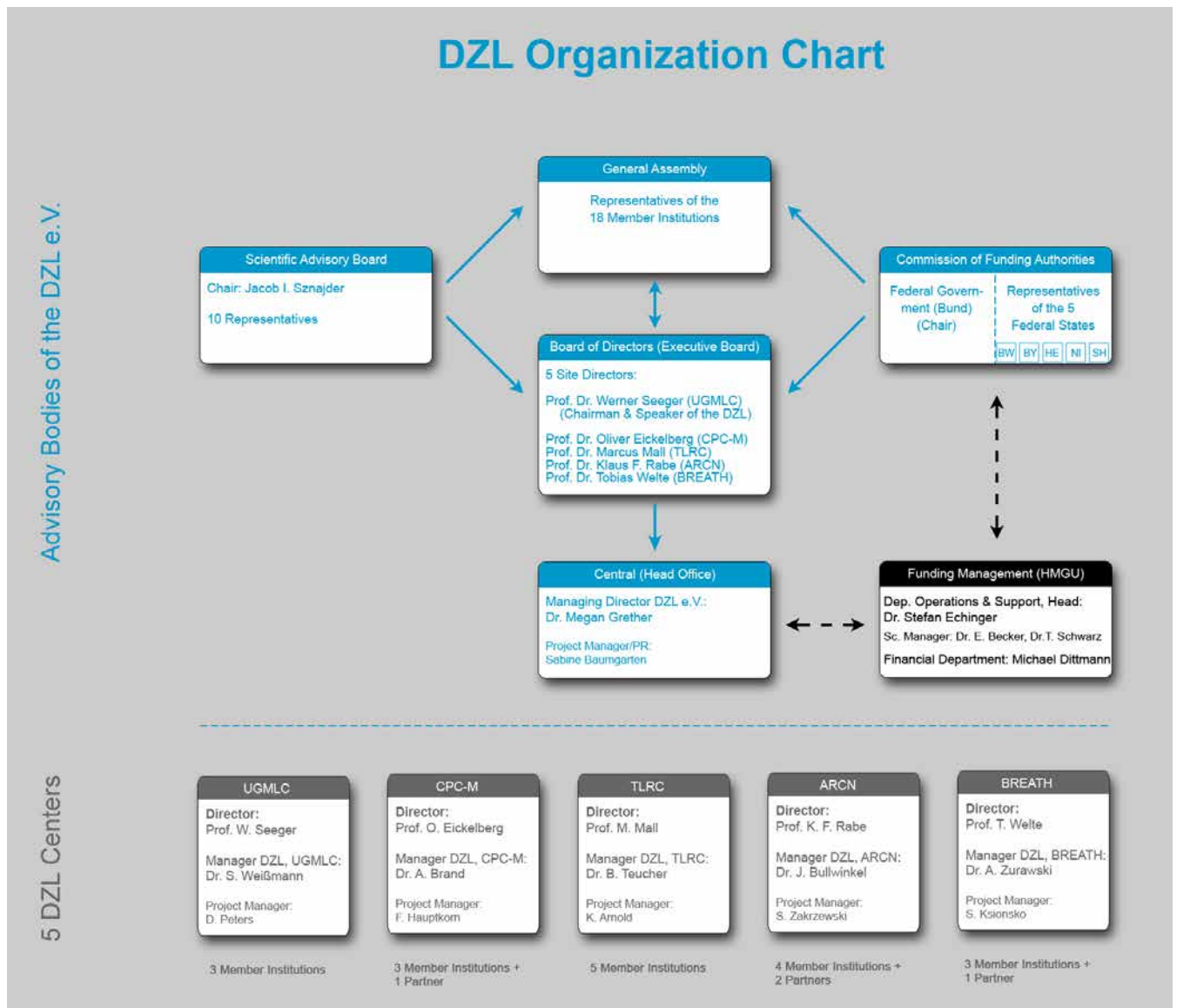
für junge Forscher, sowohl innerhalb von Deutschland als auch aus aller Welt.

Im Jahr 2009 wurden das Deutsche Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) gegründet. 2011 wurden vier weitere Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung gegründet: Das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), das Deutsche Zentrum für Herz- Kreislaufforschung (DZHK), das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) und das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL). Ein Lenkungsausschuss koordiniert die gemeinsamen Forschungsaktivitäten aller Partner im jeweiligen Zentrum, verteilt die Aufgaben und organisiert die Verwendung der Mittel für alle Standorte entsprechend der gemeinsam abgesprochenen Forschungsprioritäten.

Organisation des DZL

Im deutschen Zentrum für Lungenforschung arbeiten mehr als 170 Forscher und deren Arbeitsgruppen gemeinsam an der Bekämpfung von Lungenkrankheiten. Diese Wissenschaftler, deren Tätigkeiten an fünf Standorten koordiniert werden, arbeiten in 22 Spitzenforschungsinstituten in ganz Deutschland. Das DZL wird von einem fünfköpfigen Vorstand geleitet, ein internationaler Beirat arbeitet mit dem Vorstand in der Entwicklung der wissenschaftlichen

Strategie zusammen. Die Mitgliederversammlung und die Kommission der Zuwendungsgeber stellen weitere wichtige organisatorische Gremien dar. Wissenschaftliche und administrative Aktivitäten des DZL werden von der Geschäftsstelle des DZL in Gießen in Zusammenarbeit mit den einzelnen Standorten koordiniert. Die übergeordnete finanzielle Verwaltung erfolgt im Fördermittelmanagement am Helmholtz Zentrum in München.



Die Geschäftsstelle des DZL

Die Geschäftsstelle des Deutschen Zentrums für Lungenforschung befindet sich an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Von dort aus wird der Vorstand unterstützt, die Organisation, Abstimmung und Realisierung von DZL-Programmen durchgeführt und die interne und externe Kommunikation koordiniert. Kurzum – die Geschäftsstelle stellt den Anlaufpunkt für alle DZL-relevanten Angelegenheiten dar. Die fünf Standortkoordinatoren arbeiten eng mit der Geschäftsstelle zusammen, um die Arbeit des DZL zu unterstützen.

Vorsitzender und Sprecher des DZL, Direktor des Standortes UGMLC: Prof. Dr. Werner Seeger

Geschäftsführerin:

Dr. Megan Grether
megan.grether@innere.med.uni-giessen.de
Tel.: +49 (0)641 99-46724

Projektkoordinatorin/Public Relations:

Sabine Baumgarten
sabine.baumgarten@dzl.de
Tel.: +49 (0)641 99-46721

Der Vorstand des DZL

Der fünfköpfige Vorstand des DZL setzt sich aus den Direktoren der fünf Standorte zusammen. Der Vorsitzende und Sprecher des DZL Vorstandes ist Prof. Dr. Werner Seeger (UGMLC). Weitere Vorstandsmitglieder sind Prof. Dr. Oliver Eickelberg (CPC-M), Prof. Dr. Marcus A. Mall (TLRC), Prof. Dr. Klaus F. Rabe (ARCN) und Prof. Dr. Tobias Welte (BREATH).

Fördermittelmanagement

Das Fördermittelmanagement ist am Helmholtz-Zentrum in München angesiedelt. Die Mitarbeiter dort sind für die Verwaltung der Gelder vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) verantwortlich. Das Team setzt sich aus dem Leiter der Abteilung Operations and Support Dr. Stefan Echinger, den wissenschaftlichen Betreuern Dr. Eva Becker und Dr. Tobias Schwarz sowie dem Leiter der Finanzabteilung/Haushalt Herrn Michael Dittmann und den Mitarbeiterinnen Frau Claudia Fricke und Frau Katrin-Alexandra Pickl zusammen.

Die Kommission der Zuwendungsgeber

Die Kommission der Zuwendungsgeber beaufsichtigt die Kooperation des DZL mit den Behörden, welche die Forschungsgelder vergeben. 90% der DZL Gelder werden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF, zur Verfügung gestellt, die verbleibenden 10% von den jeweiligen Ländern, in denen sich die finanzierten Institutionen befinden. Das BMBF und die einzelnen Länder entsenden jeweils einen Repräsentanten zur Sitzung der Kommission der Zuwendungsgeber, geleitet wird sie von einem Vertreter des BMBF. Folgende Länder tragen zur Finanzierung des DZL bei: Baden-Württemberg, Bayern, Hessen, Niedersachsen und Schleswig-Holstein.

Mitgliederversammlung des DZL

Die Mitgliederversammlung ist das Entscheidungsgremium des DZL. Sie besteht aus Vertretern von jeder der 18 Mitgliedsinstitutionen. Diese wählen die Mitglieder des Vorstandes und den Vorstandsvorsitzenden. Auf der Basis von Vorschlägen der Vorstandsmitglieder trifft die Mitgliederversammlung Entscheidungen bezüglich der Festlegung wissenschaftlicher Prioritäten, außerdem in Absprache mit den Gutachterempfehlungen bezüglich der Verwendung der Geld- und Sachmittel und sie stimmt die Zuständigkeiten der Standorte ab.

Der wissenschaftliche Beirat des DZL

Das DZL hat das Privileg, durch einen herausragenden wissenschaftlichen Beirat aus internationalen Experten als beratendes Gremium unterstützt zu werden.

Professor Peter J Barnes

Leiter der Lungen- und Bronchialheilkunde, Imperial College London

Professor Rachel Chambers

Professor für Zell- und Molekularbiologie der Lunge, Zentrum für Lungenforschung, University College London

Jeffrey M Drazen, MD

Distinguished Parker B. Francis Professor für Medizin, Harvard Medical School; Chefredakteur, New England Journal of Medicine

Professor Stuart Elborn

Professor für Lungen- und Bronchialheilkunde, Direktor des CF Zentrums, Belfast City Hospital, Präsident ECFS, Zentrum für Infektion und Immunität, Queen's University Belfast

Mark Gladwin, MD

Abteilungsleiter Pneumologie, Allergie und Intensivmedizin, Direktor des Institutes für vaskuläre Medizin, University of Pittsburgh Medical Center

Marlene Rabinovitch, MD

Professorin für pädiatrische Kardiologie, Stanford University School of Medicine

Susan Shurin, MD

Stellvertretende Direktorin des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health (NIH)

Stephen G Spiro, MD

Honorarprofessor, University College London Hospitals und The Royal Brompton Hospital

Peter M. Suter, MD

Akademien der Wissenschaften Schweiz, Centre Medical Universitaire, Universität Genf

Jacob I Sznajder, MD

Leiter der Abteilung Lungenheilkunde, Ernest S. Bazley Professor für Asthma und verwandte Erkrankungen, Northwestern University Feinberg School of Medicine

DZL Standorte



HANNOVER
**BIOMEDICAL RESEARCH
 IN ENDSTAGE AND OBSTRUCTIVE
 LUNG DISEASE HANNOVER (BREATH)**

Medizinische Hochschule Hannover

 Leibniz Universität Hannover

 Fraunhofer-Institut für
 Toxikologie und Experimentelle
 Medizin in Hannover

 CAPNETZ Stiftung

STANDORTDIREKTOR
 Prof. Dr. Tobias Welte

• **Hannover**

• **Marburg**
 • **Gießen**
 • **Bad Nauheim**

HEIDELBERG
**TRANSLATIONAL LUNG
 RESEARCH CENTER (TLRC)**

Universitätsklinikum Heidelberg

 Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

 Thoraxklinik am
 Universitätsklinikum Heidelberg

 Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

 European Molecular Biology
 Laboratory (EMBL)

STANDORTDIREKTOR
 Prof. Dr. Marcus A. Mall

• **Heidelberg**

• **München**

BORSTEL/LÜBECK/KIEL/GROBHANSDORF
AIRWAY RESEARCH CENTER NORTH (ARCN)

Forschungszentrum Borstel

 Universität zu Lübeck

 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck

 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Kiel

 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

 LungenClinic Grosshansdorf

STANDORTDIREKTOR
 Prof. Dr. Klaus F. Rabe

GIESSEN/MARBURG/BAD NAUHEIM
**UNIVERSITIES OF GIESSEN AND MARBURG LUNG CENTER
 (UGMLC)**

Justus-Liebig-Universität Gießen

 Philipps-Universität Marburg

 Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad
 Nauheim

STANDORTDIREKTOR
 Prof. Dr. Werner Seeger
 Speaker and Chairman of the DZL

MÜNCHEN
COMPREHENSIVE PNEUMOLOGY CENTER MUNICH (CPC-M)

Helmholtz Zentrum München – Deutsches
 Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

 Ludwig-Maximilians-Universität München

 Klinikum der Universität München

 Asklepios Fachkliniken München-Gauting

STANDORTDIREKTOR
 Prof. Dr. Oliver Eickelberg

Im DZL arbeiten mehr als 170 Wissenschaftler (Principal Investigators, PIs) und deren Arbeitsgruppen zusammen, um Lungenerkrankungen zu bekämpfen. Diese Wissenschaftler arbeiten in 22 erstklassigen Forschungsinstituten in ganz Deutschland und ihre Aktivitäten werden von fünf Standorten organisiert: Airway Research Center North (ARCN), Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), und das Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC). Die Forschungsschwerpunkte liegen auf acht Disease Areas: Asthma und Allergien, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, zystische Fibrose, Pneumonie und akutes Lungenversagen, interstitielle parenchymale Lungenerkrankung, pulmonale Hypertonie, Lungenerkrankungen im Endstadium und Lungenkrebs. Im Kampf gegen diese Erkrankungen nutzen die Wissenschaftler und Ärzte des DZL eine synergistische Herangehensweise. Mit Hilfe des hier praktizierten integrativen wissenschaftlichen Ansatzes werden die dynamischen Relationen zwischen

1) Lungenentwicklung, -regeneration und -reparatur, 2) Entzündung und deren Auflösung und 3) Hyperproliferation über alle DZL Disease Areas hinweg untersucht. Jeder Standort ist mit der Expertise und der Infrastruktur ausgestattet, die nötig ist, um Krankheitsmechanismen tiefgehend und ausführlich zu untersuchen. Durch die Zusammenarbeit und den ständigen Informations- und Ideenaustausch zwischen den Forschungsstandorten können neue Erkenntnisse schnell von Wissenschaftlern an anderen Standorten für ihre Forschung genutzt werden. An der Erforschung jedes Indikationsgebietes arbeiten Wissenschaftler aus drei bis fünf der DZL-Standorte. Diese standortübergreifenden Forschungsbemühungen werden durch den DZL-weiten Zugang zur DZL-Infrastruktur ermöglicht. Neue Erkenntnisse in einem Indikationsgebiet könnten auch bei anderen Erkrankungen eine Rolle spielen, und durch den DZL-spezifischen Ansatz und die entsprechende Infrastruktur können diese Erkenntnisse schnell auf andere Krankheitsbilder übertragen werden.

Airway Research Center North (ARCN)

Borstel, Lübeck, Kiel, Grosshansdorf

- Forschungszentrum Borstel
- Universität zu Lübeck
- Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
- 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 DGP Instituts für Lungenforschung (ILF)
- Präsident der European Respiratory Society (ERS) 2011/2012

Kontakt

- DZL Standortkoordinator, ARCN: Dr. Jörn Bullwinkel
- Airway Research Center North (ARCN)
- LungenClinic Grosshansdorf
- j.bullwinkel@lungenclinic.de
- Tel.: +49 (0) 4102 601-2410

Anzahl der DZL Wissenschaftler (PIs): 24

Forschungsprofil

Wissenschaftler und Ärzte des Airway Research Center North (ARCN) forschen schwerpunkt-mäßig 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 je 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 Kiel, die sich unter anderem der Untersuchung des Asthmas im Tiermodell, der Analyse (epi-)genetischer Ursachen von Lungenerkrankungen und neuartigen Bildgebungsmethoden verschrieben haben.

Um die Verknüpfung von Klinik und Grundlagenforschung zu verstärken, wurde die Biomaterialbank Nord als gemeinsame, zentrale Infrastruktur aufgebaut. Die Quervernetzung der komplementär arbeitenden Partner soll so die kooperative Entwicklung translationaler Forschungsansätze unterstützen.

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

Hannover

- 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) (vom BMBF gefördert)
- 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

Kontakt

- DZL Standortkoordinatorin, BREATH: Dr. Annegret Zurawski
- Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease (BREATH)
- Medizinische Hochschule Hannover
- Zurawski.Annegret@mh-hannover.de
- Tel.: +49 (0)511 532-5192

Forschungsprofil

Am BREATH Standort kooperieren Ärzte und Wissenschaftler der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), des Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM), des Centers for Health Economics Research Hannover (CHERH) der Leibniz Universität Hannover (LUH) und der CAPNETZ Stiftung. Gemeinsam forschen sie mit dem Ziel, die medizinische Versorgungsstruktur für Patienten und generell die Lebensqualität von lungenkranken Patienten zu verbessern. Außerdem besteht eine enge Zusammenarbeit mit dem Exzellenzcluster „Von Regenerativer Biologie zu Rekonstruktiver Therapie“ (REBIRTH). Ein zentraler Fokus von BREATH liegt auf der klinischen Forschung, vor allem auf dem Gebiet der Lungentransplantation und der Stammzellentherapie. Im Jahr 2012 wurde an der Medizinischen Hochschule Hannover unter Beteiligung von DZL-BREATH-Wissenschaftlern die deutschlandweit erste Transplantation mit einer Lebendlungenspende durchgeführt. Die Abteilung für Lungenheilkunde engagiert sich im Lungentransplantationsprogramm und erforscht Infektionskrankheiten, allergische Erkrankungen und pulmonale Hypertonie. Bei der Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten stehen Entzündungszellen in der Lunge und proteolytische Enzyme im Zusammenhang mit Infektionen im Mittelpunkt. In Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer ITEM erforschen die Wissenschaftler die Pathophysiologie allergischer Erkrankungen und haben hier Zugang zu einem hochmodernen Pollenexpositionsraum. Die Forscher der LUH hingegen bringen Expertise auf dem Gebiet des öffentlichen Gesundheitswesens und der Gesundheitsökonomie mit ins DZL. Schließlich wurde das bundesweite Forschungsnetzwerk CAPNETZ (Network of Excellence Community Acquired Pneumonia) ins DZL integriert. CAPNETZ stellt die weltweit umfangreichste CAP Datenbank.

Anzahl der DZL Wissenschaftler (PIs): 42

Comprehensive Pneumology Center München (CPC-M)

München

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

Prof. Dr. Oliver Eickelberg



- Direktor des DZL Standortes CPC-M
- Vorsitzender des Comprehensive Pneumology Centers
- Direktor des Instituts für Lungenbiologie, Helmholtz Zentrum München
- Professor für Experimentelle Pneumologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)

Kontakt

- DZL Standortkoordinatorin, CPC-M: Dr. Antje Brand
- Leitung wissenschaftliche Verwaltung, Comprehensive Pneumology Center (CPC-M), Ludwig-Maximilians-Universität, Asklepios Fachkliniken München-Gauting und Helmholtz-Zentrum München
- antje.brand@helmholtz-muenchen.de
- Tel.: +49 (0)89 3187-4670

Anzahl der DZL Wissenschaftler (PIs): 32

Forschungsprofil

Im Comprehensive Pneumology Center Munich (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 Spitzenuniversitäten 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 CPC-M 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 Disease Areas „Interstitielle Lungenerkrankung (diffuse parenchymal lung disease, DPLD)“ und „Asthma und Allergien“. Die deutsch-französische Lungenschule sowie die CPC-Graduiertenschule „Lung Biology and Disease“ werden von München aus koordiniert. Zudem ist das CPC-M Sitz des Lungeninformationsdienstes (www.lungeninformationsdienst.de), der lungenrelevante Themen für die Öffentlichkeit aufbereitet und zur Verfügung stellt.

Translational Lung Research Center (TLRC)

Heidelberg

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

Prof. Dr. Marcus A. Mall



- Direktor des DZL-Standortes TLRC
- Direktor des Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC)
- Direktor der Abteilung für Translationale Pneumologie
- Leiter der Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg

Kontakt

- DZL-Standortkoordinatorin, TLRC: Dr. Birgit Teucher
- Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC)
- Abteilung Translationale Pneumologie
- Universität Heidelberg
- Birgit.Teucher@med.uni-heidelberg.de
- Tel.: +49 (0)6221 56-4296

Anzahl der DZL Wissenschaftler (PIs): 23

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 Lungenklinien), der außeruniversitären Forschungseinrichtungen, des Deutschen Krebsforschungszentrums und des European Molecular Biology Laboratory zusammenarbeiten. Das gemeinsame Ziel ist es, die 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 der drei häufigen chronischen und malignen Lungenerkrankungen Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF), COPD und Lungenkrebs. Ziel der Wissenschaftler ist es, neue therapeutische Angriffspunkte ausfindig zu machen, die Diagnostik zu verbessern und weitere kausale Therapiemöglichkeiten zu entwickeln. In der Grundlagenforschung wird anhand von Tiermodellen auf dem Gebiet der molekularen Ursachen chronischer Atemwegserkrankungen geforscht. In aktuellen Arbeiten wird die Frage nach der Fehlregulation der Atemwegsbefeuchtung näher betrachtet. Von den Ergebnissen erhoffen sich die Forscher, mehr über die Entstehungsmechanismen der Verschleimung (Mucus-Obstruktion) und chronischen Entzündung bei CF sowie anderen chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen wie COPD und Asthma zu erfahren. Ein weiteres Forschungsfeld des TLRC verwendet Systembiologie, um die molekularen Ursachen des Lungenkrebses besser zu verstehen. Neue diagnostische und therapeutische Strategien werden am TLRC in frühen klinischen Studien überprüft, um sie zeitnah für Patienten verfügbar zu machen.

Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC)

Giessen/Marburg/Bad Nauheim

- Justus-Liebig-Universität Gießen
- Philipps-Universität Marburg
- Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim

Prof. Dr. Werner Seeger



- Vorstandsvorsitzender und Sprecher des Deutschen Zentrums für Lungenforschung
- 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)

Kontakt

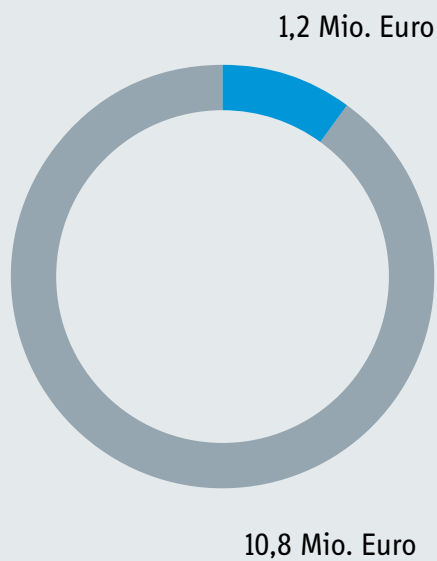
- DZL Standortkoordinatorin, UGMLC: Dr. Sylvia Weissmann
- Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC)
- Excellence Cluster Cardio-Pulmonary System (ECCPS)
- Sylvia.weissmann@ugmlc.de
- Tel: +49 (0)641 99-42411

Anzahl der DZL Wissenschaftler (PIs): 50

Forschungsprofil des UGMLC

Am Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC) wird translational an Lungenerkrankungen, welche durch entzündliche und hyperproliferative Prozesse ausgelöst werden, geforscht. Dazu gehören Asthma, bei welchem UGMLC Forscher den Einfluss von Umweltfaktoren vor und nach der Geburt auf die Entstehung der Krankheit erforschen. Außerdem die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), bei welcher der Forschungsschwerpunkt auf der Untersuchung des Umbaus der Luftwege und Gefäße liegt. In der Disease Area Pneumonie und akutes Lungenversagen wird hauptsächlich die Rolle der angeborenen Immunität und Entzündungsmechanismen während des Heilungsprozesses und Gewebereparatur erforscht, und in den Disease Areas Lungenfibrose und pulmonale Hypertonie werden Mechanismen untersucht, die dabei helfen sollen, wirksame regenerative Therapien zu entwickeln. Um eine bessere Behandlung von Lungenerkrankungen im Endstadium zu ermöglichen, arbeitet das UGMLC Team an Projekten zur Verbesserung der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO), als Übergangslösung bis eine Lungentransplantation möglich ist. Auch im UGMLC spielt die Zusammenarbeit mit anderen DZL Standorten eine große Rolle. Außerdem koordiniert das UGMLC allgemeine Forschungsnetzwerke und Plattformen, wie zum Beispiel die DZL Biobank. Neben den oben genannten Forschungsschwerpunkten der Wissenschaftler der Justus-Liebig-Universität Gießen stellt das Universitätsklinikum ein nationales und internationales Zentrum für die Behandlung dieser Krankheiten dar. Die DZL Wissenschaftler der Philipps-Universität Marburg konzentrieren sich bei ihrer Forschung auf Asthma und Allergien und COPD. Die klinischen Disease Areas sind mit nationalen Netzwerken verbunden, wie zum Beispiel Asconet oder Cosyconet. Das Max Planck Institut für Herz- und Lungenforschung ergänzt die klinische und translationale Forschung mit Grundlagenforschung auf den Gebieten der Stammzellforschung, der Entwicklungsbiologie und der zellulären Signaltransduktionswege.

Finanzen und Personal

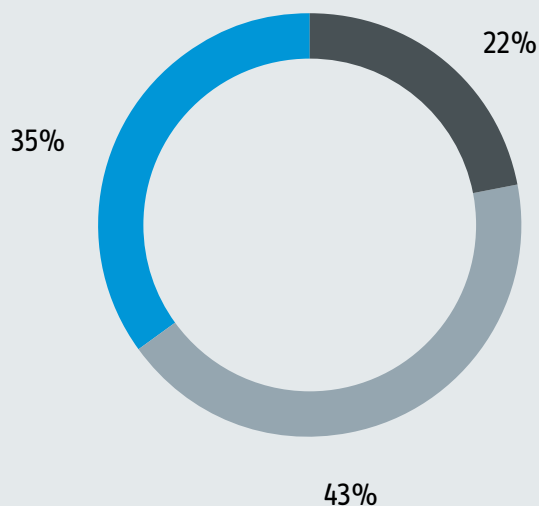


Gesamtfinanzierung

Insgesamt wurde das DZL im Jahr 2013 mit 12 Millionen Euro gefördert. 90% davon wurden von der Bundesregierung zur Verfügung gestellt und 10% von den Bundesländern der teilnehmenden DZL-Zentren. Die Verwaltung der Finanzen wird vom DZL-Fördermittelmanagement am Helmholtz-Zentrum München übernommen, welches die Gelder den verschiedenen Partnerinstitutionen weiterleitet.

Das Gesamtbudget 2012 schließt die Vorfinanzierung von Geräten ein.

- Bund
- Länder (Baden-Württemberg, Bayern, Hessen, Niedersachsen, Schleswig-Holstein)



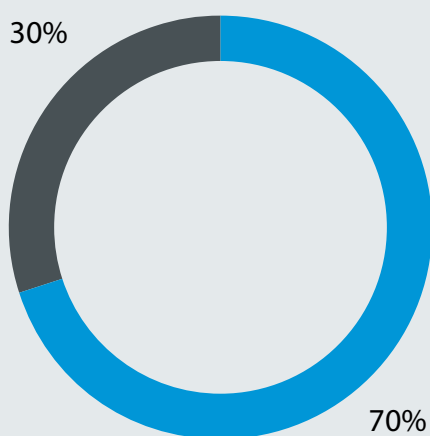
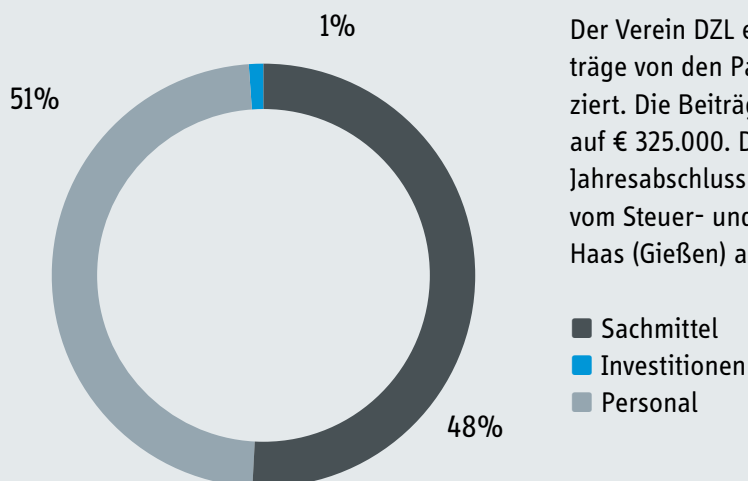
Kostenaufteilung – DZL 2012 Ausgaben

Der hohe Anteil an Investitionsmitteln ist durch die Vorfinanzierung von Geräteinvestitionen bei vier Partnern durch das Helmholtz-Zentrum München begründet.

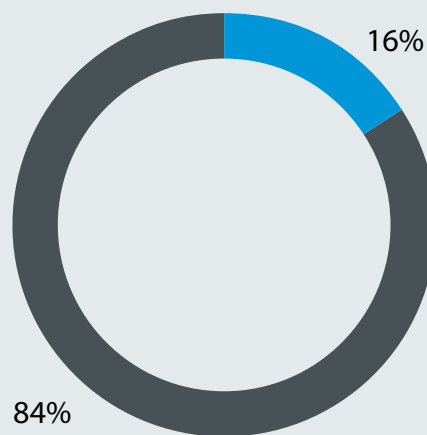
- Sachmittel
- Investitionen
- Personal

Kostenaufteilung – DZL e.V. Ausgaben

Der Verein DZL e.V. wird durch Mitgliedsbeiträge von den Partnerinstitutionen finanziert. Die Beiträge im Jahr 2012 beliefen sich auf € 325.000. Der Ergebnisbericht und der Jahresabschluss für das Jahr 2012 wurden vom Steuer- und Rechtsanwaltsbüro Haas & Haas (Gießen) angefertigt.



Alle Angestellten des DZL
 ■ männliche DZL-Mitarbeiter
 ■ weibliche DZL-Mitarbeiter



DZL Arbeitsgruppenleiter (PIs = Principal Investigators)
 ■ Männeranteil an der DZL-Faculty
 ■ Frauenanteil an der DZL-Faculty

Personal und Gleichstellung

Im Jahr 2012 wurden insgesamt 166 Beschäftigte durch DZL-Gelder finanziert. Davon waren 87 wissenschaftliche Mitarbeiter und 79 technisches und administratives Personal. Von den vom DZL finanzierten Angestellten waren 70% Frauen und 30% Männer, von den DZL-Arbeitsgruppenleitern (DZL PIs) sind jedoch nur 16% Frauen. Das DZL strebt an, die Anzahl an Frauen in Fachbereichsleitungsfunktionen zu erhöhen.

Die Wissenschaftler des DZL arbeiten aktiv daran, wissenschaftliche Erkenntnisse in Erfindungen umzuwandeln. Folgende Patente wurden 2012 eingereicht, bzw. veröffentlicht:

BREATH (MHH)	Patentanmeldung der Disease Area Lungenerkrankungen im Endstadium 2011 – die Entscheidung steht noch aus „Neue Methode zur Gewinnung von Lungenepithelzellen“ (EP 11000958.6, WO/2012/104400).
TLRC (Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg)	US-vorläufige Anmeldung Nr. 61-650,000 Titel: „Therapeutische Micro RNA Targets in chronischen Lungenerkrankungen.“ Erfinder: Marcus A. Mall, Raman Agrawal, Martina Muckenthaler.
UGMLC (Justus-Liebig-Universität Gießen)	Veröffentlichte Patentanmeldung: „Verbundwerkstoffe, angereichert mit therapeutischen und diagnostischen Stoffen einschließlich Polymernanopartikeln und Polymerfasern“ Erfinder: Schmehl T, Nguyen J, Beck-Broichsitter M; Gessler T, Kissel T, Thieme M. EP000002408438A2, Datum der Veröffentlichung: 25.01.2012
UGMLC (Justus-Liebig-Universität Gießen)	Veröffentlichte Patentanmeldung: „Polymer Nano- und Mikro-Partikel für die Erhaltung der niedrigen Oberflächenspannung in der Lunge und den Schutz des Lungensurfactants.“ Erfinder: Beck-Broichsitter M, Schmehl T, Gessler T. EP000002407150A1, Datum der Veröffentlichung: 18.01.2012