



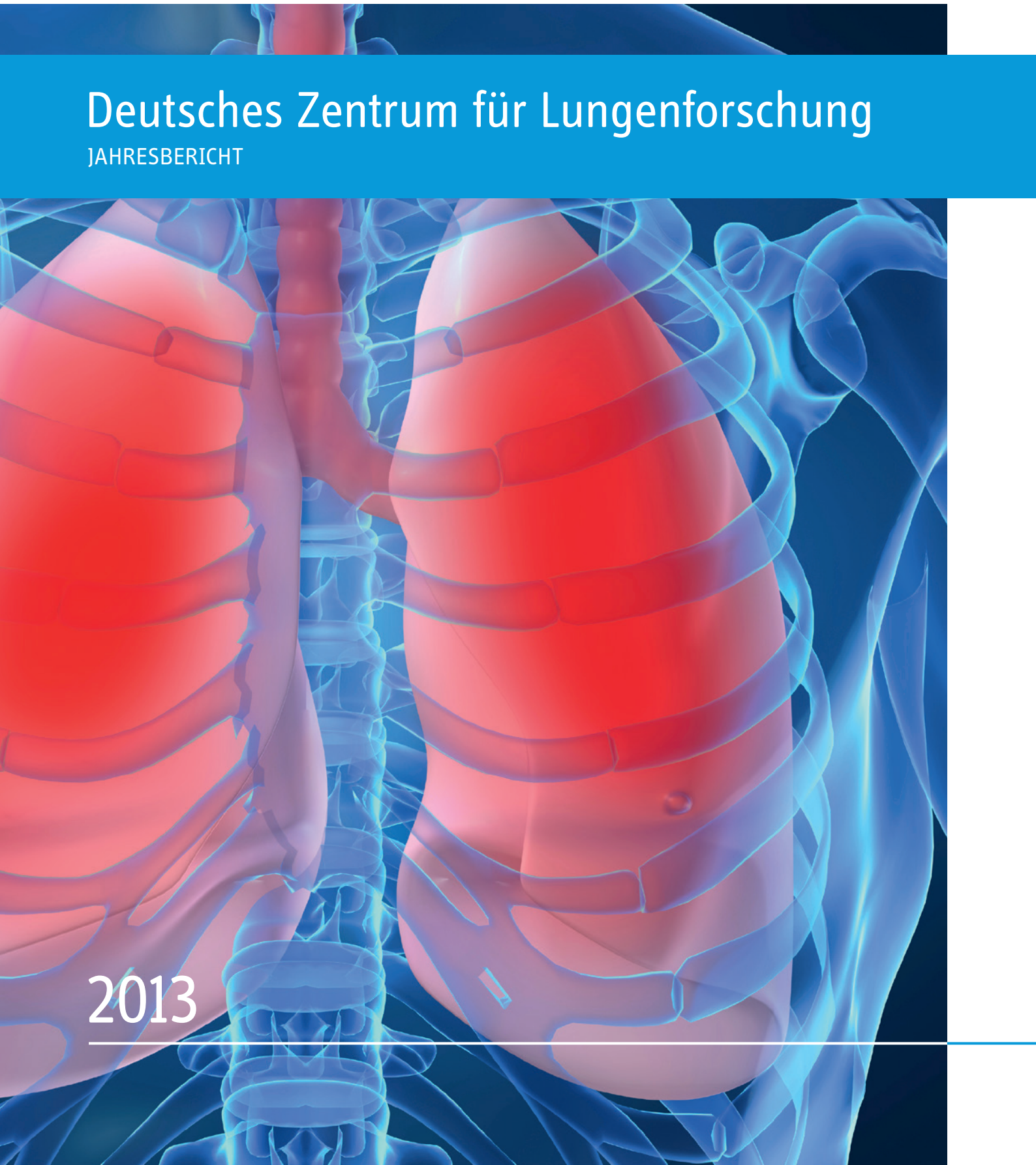
Deutsches Zentrum für
Lungenforschung

DZG DEUTSCHE ZENTREN
DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

Deutsches Zentrum für Lungenforschung

JAHRESBERICHT

2013



Translationale Forschung im Kampf gegen weit verbreitete Lungenerkrankungen

Deutsches Zentrum für Lungenforschung

JAHRESBERICHT

2013

DZL-Highlights 2013

Translational

- Aufbau einer pädiatrischen Asthma-Kohorte
- Internationale Zulassung von Riociguat zur Behandlung von pulmonaler Hypertonie und chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (als erstes Medikament für letztere Erkrankung) unter führender Beteiligung von DZL-Wissenschaftlern
- Entwicklung eines „Organversorgungssystems“ (Organ Care System, OCS), das eine verlängerte extrakorporale Lungenperfusion für Transplantation und neuartige Behandlungsmethoden ermöglicht
- Magnetresonanz-Bildgebungsverfahren (MRI) als neue Technologie zur Untersuchung von Atemwegsentzündungen
- Aufschlüsselung des Pathogen-Wirt-Diologs bei der schweren Influenza-Pneumonie auf molekularer Ebene
- Identifizierung eines neuen Biomarkers (micro-RNA 142-3p) zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit Adenokarzinom der Lunge

Strategisch

- CAPNETZ wird assoziierter Partner des DZL
- Start der Deutsch-Französischen Lungenschule
- DZL-Jahrestreffen in Bad Nauheim – knapp 400 Teilnehmer
- Internationales DZL-Symposium in München – fast 200 Teilnehmer
- Gründung eines DZL-Technologietransfer-Konsortiums

Inhalt

| | |
|---|------------|
| Vorwort | 4 |
| Über das DZL | 5 |
| Forschung – Translation im Mittelpunkt | 6 |
| Asthma und Allergien | 7 |
| Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) | 18 |
| Zystische Fibrose (Mukoviszidose) | 27 |
| Pneumonie und akutes Lungenversagen | 35 |
| Diffuse parenchymale Lungenerkrankung | 42 |
| Pulmonale Hypertonie | 49 |
| Lungenkrankheiten im Endstadium | 57 |
| Lungenkrebs | 64 |
| Plattform Biobanking | 71 |
| Plattform Imaging | 75 |
| DZL-Ausschuss für klinische Studien | 81 |
| Technologietransfer-Konsortium des DZL | 82 |
| Kooperation und Kollaboration | 83 |
| Nachwuchsförderung und Chancengleichheit | 87 |
| Lungeninformationsdienst | 89 |
| Internationales DZL-Symposium 2013 | 90 |
| | |
| Zahlen und Fakten | |
| Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung | 91 |
| Organisationstruktur des DZL | 92 |
| DZL-Standorte | 96 |
| Finanzen und Personal | 102 |
| Preise | 104 |
| Patente | 105 |

Vorwort



Lungenkrankheiten gehören in Deutschland und der Welt zu den häufigsten Todesursachen. Sie stehen weltweit auf Platz zwei in Bezug auf Morbidität und Mortalität. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zählt vier Lungenkrankheiten zu den zehn häufigsten Todesursachen und jeder fünfte Todesfall wird durch eine Lungenkrankheit oder durch Folgen davon verursacht. Die European Respiratory Society (ERS) schätzt die direkten und indirekten Kosten von Lungenerkrankungen allein in Westeuropa auf mehr als 100 Milliarden Euro pro Jahr. Bei den meisten Lungenerkrankungen bedeuten die gegenwärtig verfügbaren Therapien symptomatische Erleichterungen, aber keine Heilung. Zudem wird erwartet, dass die Zahl der

Neuerkrankungen und damit verbundene ökonomische Belastungen in den nächsten Jahrzehnten zunehmen werden. Daher ist es wichtiger denn je, neue Herangehensweisen zur Bekämpfung dieser Krankheiten zu entwickeln, einschließlich der Möglichkeiten zur Prävention, Diagnose und Therapie. Gefördert durch Bund und Länder, bringt das DZL führende Wissenschaftler und Ärzte universitärer und außeruniversitärer Einrichtungen auf dem Gebiet der Lungenerkrankungen zusammen. Sie arbeiten gemeinsam für das Ziel, zügig neue Therapien für Patienten mit Lungenkrankheiten zu entwickeln.

2013 war für das DZL ein ereignisreiches und erfolgreiches Jahr. Die beteiligten Wissenschaftler und Ärzte konnten deutliche Fortschritte auf mehreren Gebieten erzielen – von der Wegbereitung zur Zulassung von Riociguat für die Behandlung sowohl der pulmonalarteriellen Hypertonie als auch der chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie – bis hin zu neuen Paradigmen bei der Vergabe von Lungenspenden. Das DZL konnte CAPNETZ als neuen assoziierten Partner gewinnen, feierte den Start der Deutsch-Französischen Lungenschule, begrüßte mehr als dreihundert Teilnehmer beim internen Jahrestreffen und war Gastgeber seines zweiten internationalen Symposiums in München. Wir möchten Sie dazu einladen, in diesem Jahresbericht mehr zu den genannten und weiteren Höhepunkten des DZL aus dem Jahr 2013 zu erfahren.

Professor Dr. Werner Seeger
DZL-Vorstandsvorsitzender und -Sprecher

Über das DZL

Das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) ist eines von sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) und startete im Jahr 2011. Die DZG gehen auf eine Initiative des Deutschen Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) zurück. Basierend auf einer innovativen Struktur aus Partnerschaften zwischen Top-Universitäten, Universitätskliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen aus ganz Deutschland, ist das Hauptanliegen der DZG die Entwicklung neuer therapeutischer Möglichkeiten für sogenannte Volkskrankheiten.

Im DZL haben 200 Wissenschaftler und ihre Arbeitsgruppen ein gemeinsames Ziel: die Bekämpfung von Lungenkrankheiten mittels translationaler Forschung. Grundlagenforschung und krankheits- sowie patientenorientierte Forschung werden koordiniert und integriert, um Ergebnisse für Prävention und Therapie schneller in die Anwendung zu bringen und die Versorgung der Patienten zu verbessern. Die Wissenschaftler des DZL arbeiten an 22 herausragenden Instituten in ganz Deutschland. Ihre Arbeit wird dabei an fünf Standorten gebündelt und koordiniert: dem Airway Research Center North (ARCN), dem Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), dem Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), dem Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC) und dem Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC). Das DZL wird durch das BMBF und die Bundesländer, in denen die jeweiligen Standortverbände angesiedelt sind, unterstützt.

Zur Erreichung seiner wissenschaftlichen und klinischen Ziele ist das Forschungsprogramm des DZL in Form von Krankheitsbereichen (Disease Areas) organisiert. Jedes Disease Area-Team setzt sich aus Ärzten und Grundlagenwissenschaftlern zusammen, die gemeinsam daran arbeiten, Fortschritte bei der Behandlung und Therapie ihrer spezifischen Indikation zu erzielen. In Kooperation mit dem Vorstand legen die gewählten Disease Area-Koordinatoren Ziele und Meilensteine fest und verfolgen die Entwicklung. Den Stand und die Fortschritte berichten sie dem DZL-Vorstand mindestens halbjährlich. Jedes Team wird zudem durch einen der fünf Standortkoordinatoren unterstützt. Gemeinsame Infrastrukturen und Ressourcen sorgen dafür, dass kein Team isoliert arbeitet. Außerdem gehören viele Wissenschaftler zu mehr als einem Disease Area-Team, so dass Ideen und Ergebnisse übergreifend über die Krankheitsbereiche hinweg wahrgenommen werden und sich auswirken können.

Forschung – Translation im Mittelpunkt

Die Mission des DZL ist die „Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenkrankheiten“. Translationale Forschung nennt man den Prozess der Überführung von wissenschaftlichen Ergebnissen (Entdeckungen) aus dem Labor in die praktische Anwendung, die direkten Einfluss auf die Gesundheit und das Wohlergehen von Menschen hat. Obwohl manche translationale Forschungsprogramme sich ausschließlich mit der „Übersetzung“ bereits existierender Ergebnisse beschäftigen, ist das DZL der Ansicht, dass erfolgreiche translationale Forschung nur durch einen iterativen Prozess, der sowohl klinische als auch Grundlagenforschung einbindet, erreicht werden kann. Im DZL steht die Erforschung von acht Krankheitsbereichen im Fokus: Asthma und Allergien, Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Mukoviszidose (Zystische Fibrose), Lungenentzündung (Pneu-

monie) und akutes Lungenversagen, Interstitielle Lungenkrankungen (Diffuse Parenchymal Lung Disease, DPLD), Lungenhochdruck (Pulmonale Hypertonie), Lungenkrankheiten im Endstadium (End-stage Lung Disease, ELD) und Lungenkrebs. In jedem dieser Krankheitsbereiche wird die gesamte Translationskette „vom Labor zum Patienten“ angewandt. Grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse werden auf Design und Durchführung klinischer Studien und in der Patientenbetreuung angewendet, klinische Bedürfnisse werden zu Fragestellungen, mit denen sich Grundlagenwissenschaftler im DZL beschäftigen. Die enge Integration von Wissenschaftlern und Ärzten ist für den Erfolg des DZL unabdingbar und wird durch regelmäßig stattfindende Treffen, Symposien und gemeinsame Infrastrukturen ermöglicht.



Asthma und Allergien

Disease Area-Koordinatoren

Beteiligte DZL-Partnerstandorte
Anzahl beteiligter DZL-PIs

Prof. Dr. Heinz Fehrenbach (ARCN),
Prof. Dr. Erika von Mutius (CPC-M)
ARCN, BREATH, CPC-M, TLRC, UGMLC
43

Asthma ist die häufigste chronische Atemwegserkrankung bei Kindern und tritt ebenfalls häufig bei Erwachsenen auf. Obwohl die klinische Manifestation von Asthma bei Kindern und Erwachsenen sehr ähnlich verläuft, mit pfeifendem Atmen, Kurzatmigkeit und Husten, zeigen populationsbasierte klinische und genetische Studien, dass Asthma keine einheitliche Krankheit darstellt, sondern im Grunde viele Krankheitsbilder umfasst. Daher ist es unwahrscheinlich, dass eine einheitliche „one-size-fits-all“-Behandlung der Patienten zu einem Erfolg bei der Lösung dieses schwerwiegenden Gesundheitsproblems führt. Um personalisierte Behandlungsansätze für Asthmapatienten zu entwickeln, ist es dringend notwendig, einzelne molekulare Mechanismen aufzudecken, die zu den verschiedenen Asthmatypen führen. Die Dekodierung solcher Mechanismen und ihre Umsetzung für den einzelnen Patienten ist das Ziel des Teams der Disease Area „Asthma und Allergien“.

Um die Mechanismen zu entschlüsseln, welche den Phänotypen pfeifender Atemwegserkrankungen (Wheeze) und Asthma bei Kindern zu Grunde liegen, gibt es zwei Strategien. (1) Ein klinisches Register, welches alle klinischen Daten der Patienten mit Wheeze und Asthma einschließt, die in den Ambulanzen der drei Zentren ARCN, BREATH, CPC-M vorstellig werden. (2) Um ein sog. „deep phenotyping“ mit dem Ziel der Identifizierung von möglichen Biomarkern für die Wheeze- und Asthma-Phänotypen im Kindesalter durchzuführen, wird ergänzend zur Sammlung von klinischen Daten eine klinische Kohorte gebildet. In dieser erfolgt eine detaillierte Charakterisierung von Kindern mit Wheeze beziehungsweise Asthma (a) für jene mit bestehender Diagnose („etabliertes Asthma“, n=200, oberer Teil) und (b) für solche mit neuer Diagnose (n=160, unterer Teil), welche – bedingt durch ihr frühes Krankheitsstadium – nur naiv sind in Bezug auf den Gebrauch von immunmodulatorischen Medikamenten wie Steroiden und Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA). Zusätzlich zu klinischen Routinebesuchen wird die Entwicklung von Kindern aus Register und Kohorte durch jährliche Follow-Ups mindestens bis 2015 weiterverfolgt. Die Sammlung von Biomaterialien, klinischen Daten und Messungen wie Lungenfunktion und Biomarkern allergischer Erkrankungen der Atemwege beginnt für Kinder mit bestehender und neuer Diagnose mit Studienstart im Jahr 2013 (grüne Umrandung). Dieses Vorgehen erlaubt die Identifizierung von Biomarkern für Phänotypen von pfeifender Atmung und Asthma im Kindesalter. Präzisiert wird dies durch den Abgleich mit Daten von Kindern mit neuer Diagnose, bei welchen der Verlauf der Krankheit genauer nachverfolgt werden kann. Allerdings werden diese – aufgrund ihres frühen Krankheitsstadiums – seltener im Rahmen der Erstversorgung in der Klinik vorstellig (rote Pfeile).

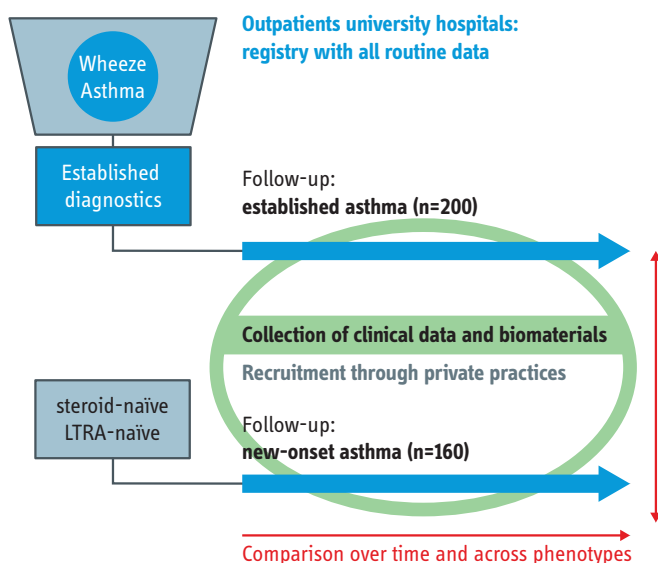


Abbildung 1: Studiendesign des Kinder-Registers Asthma (Details siehe Text)

LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist

Ziele im Jahr 2013 – Asthma und Allergien

Ziel 1 – Deutsche kollaborative Asthma-Kohorte

- Aufbau eines Asthma- und Allergie-Patientenregisters, das die Lücke zwischen Asthma im Kindesalter und bei Erwachsenen überbrückt
 - Integration von klinischen und sog. „Omics“-Daten
- Für beide Teilziele gilt → Entwicklung von Methoden, Umsetzung einer strikten, zentrumsübergreifenden Qualitätskontrolle, Beginn der Rekrutierung

Ziel 2 – Mechanismen der Pathogenese distinkter Asthma-Phänotypen

- Translationale Modelle von Asthmaphänotypen
 - Etablierung neuartiger, auch transgener phänotypspezifischer 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 (Precision-cut lung slices)
- Zelluläre Mechanismen
 - Identifizierung struktureller und funktioneller Eigenschaften von Allergenen, die zu qualitativ unterschiedlichen Immunreaktionen führen können (Dimer-/Oligomer-Bildung; Epitopkartierung)
 - Charakterisierung der Rolle des Atemwegsepithels für die Entstehung distinkter Asthmaphänotypen (epitheliale Signaturen)
 - Identifizierung einzelner Gene und Signalwege in Geweben der EMTU (Epithelial Mesenchymal Trophic Unit) und Nervensystem mit Schlüsselfunktionen bei der Asthma-Pathogenese (Remodelling, Broncho-Konstriktion)
 - Analyse der Bedeutung des angeborenen Immunsystems bei der Entstehung distinkter Asthmaphänotypen
 - Identifizierung phänotypspezifischer Komponenten des adaptiven Immunsystems (Imprinting von Phänotypen, Zelldifferenzierung, Rolle spezifischer Zell-Subtypen, Chip-Zytometrie)
 - 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 (bronchoalveoläre Lavage) und Blutproben aus Asthma-Kohorte
 - Etablierung und Einsatz einer Systembiologie-Plattform

Forschungshighlights 2013 – Asthma und Allergien

Forschungshighlight 1: Register und Kohorte

a. Entwicklung der Methoden, Durchführung von strikter, zentrumsübergreifender Qualitätskontrolle und Rekrutierung

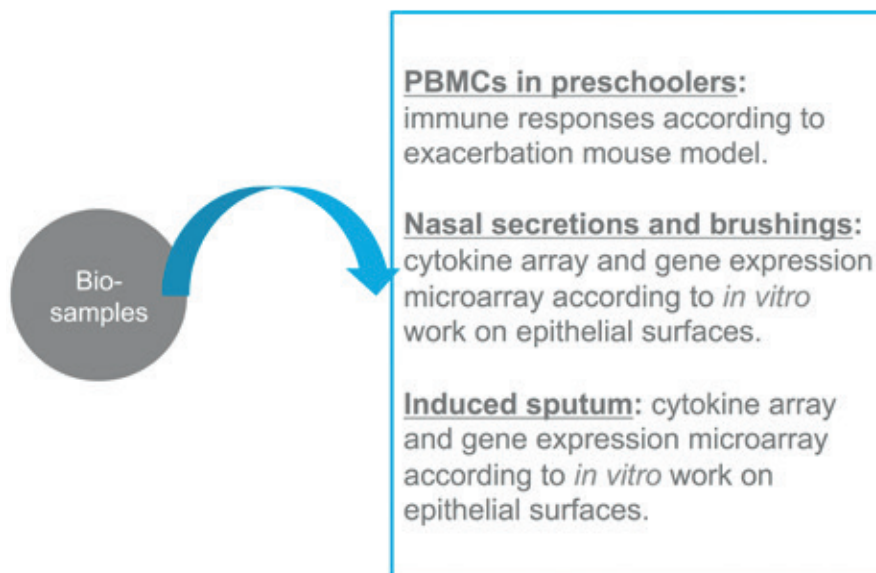
| Entwicklung der Methoden |
|---|
| Finalisierung des Studiendesigns, des Ethikvotums und der Erstellung des Datenschutzkonzeptes |
| Erstellung von sieben Fragebögen, Übertragung in elektronische Prüfbögen, Programmierung einer Datenbank |
| Erstellung der Einverständniserklärungen |
| Aufbau der Rekrutierung in den Asthmaambulanzen (Register; zusätzlich „deep phenotyping“ der Kinder mit etablierter Diagnose – Kohorte) |
| Aufbau der Rekrutierung durch Niedergelassene/private Arztpraxen („deep phenotyping“ steroid- und LTRA-naiver Kinder mit pfeifender Atmung – Kohorte) |
| Aufbau von Labormethoden in drei klinischen Zentren (ARCN, BREATH, CPC-M) und zehn Laboren |

| Durchführung strenger Qualitätskontrollen |
|---|
| Erstellung von 48 Standarddurchführungsverfahren (SOPs) für alle Klinik- und Labormodule |
| Besuche vor Ort zur Überprüfung der Lungenfunktion (Einhaltung der existierenden Richtlinien) |
| Standardisierung von Labormethoden durch Trainingsbesuche zwischen den Zentren |
| Aufbau von Besuchen vor Ort in den Laboren |

| Rekrutierung bis Ende 2013 – Register | | Rekrutierung bis Ende 2013 – Kohorte (Steroid-/LTRA-naive Kinder) | |
|---------------------------------------|------------------------------------|--|-----------------------------------|
| Zur Auswahl stehend | n=806 | Zur Auswahl stehend | n=91 |
| Infrage kommend | n=594 | Infrage kommend | n=73 |
| Eingeschlossen | n=527 (88,7% der Infragekommenden) | Eingeschlossen | n=71 (97,3% der Infragekommenden) |

b. Schließen der Lücke zwischen kindlichem und erwachsenem Asthma, Einführung von Übergangskliniken

| |
|--|
| Einführung eines pädiatrischen Studiendesigns für die Studie an erwachsenen Asthmatikern durch das ARCN – zur retrospektiven Bewertung des klinischen Verlaufs in der Kindheit |
| Ethikvotum |
| Erstellung des Datenschutzkonzeptes |
| Anpassung von Labormethoden und Standarddurchführungsverfahren (SOPs) der pädiatrischen Studie an die Anwendung bei Erwachsenen |
| Anpassung von Fragebögen der pädiatrischen Studie an die Anwendung bei Erwachsenen |
| Erste Schritte zum Aufbau von Transitionssprechstunden |

**Abbildung 2: Kohorte – Transfer zur Grundlagenforschung**

Die Analyse von primären Zellen aus Blut und von nasalem Epithel als auch von Nasensekret und induziertem Sputum dienen als ein Beispiel für die Untersuchung von Biomaterial in der Disease Area Asthma und Allergien in Bezug auf die Kooperation zwischen den Klinik- und Labormodulen. So werden – die Lücke zwischen humanen und Mausstudien schließend – PBMCs (Peripheral Blood Mononuclear Cell, mononukleäre Zellen aus peripherem Blut) gemäß der Ergebnisse aus Mausexperimenten getestet. Nasale Sekrete und primäre Zellen werden mittels Zytokinarrays analysiert, die basierend auf den vorläufigen Ergebnissen von In-vitro-Daten hergestellt wurden. Genauso wird mit den menschlichen Bioproben, in diesem Fall mit induziertem Sputum, verfahren.

Biomaterial-Analyse

Die Analyse von Biomaterialproben aus der Asthma-Kohorte ist – sowohl innerhalb des DZL als auch darüber hinaus – ein sehr kooperativer Prozess, der in den folgenden Abbildungen beschrieben wird.

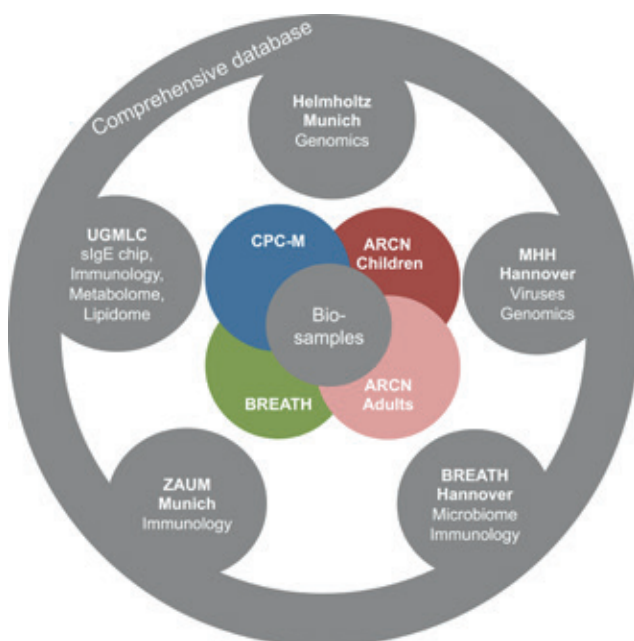


Abbildung 3a: Kooperation innerhalb der Disease Area Asthma und Allergien: Um ein „deep phenotyping“ von Kindern mit pfeifender Atmung und Asthma zu ermöglichen, wurde die Sammlung von Bioproben in allen klinischen Zentren (ARCN-Kinderkohorte, BREATH, CPC-M), einschließlich der Sammlung der Proben von erwachsenen Asthmatikern (ARCN-Erwachsenenkohorte) und die Verteilung dieser Bioproben auf analysierende Labore, durchgeführt. Alle Ergebnisse dieser Analysen werden in einer gemeinsamen umfassenden Datenbank gesammelt.

Abbildung 3b: Kooperation innerhalb des DZL: Um sowohl klinische Daten als auch die Bioproben von Kindern mit pfeifender Atmung und Asthma sowie mit zystischer Fibrose (Cystic Fibrosis = CF), bei denen die frühe Erkrankung einem ähnlichen Muster folgen kann, zu vergleichen, wurde eine Kooperation der Disease Area Asthma und Allergien mit der Disease Area „Zystische Fibrose“ aufgebaut.

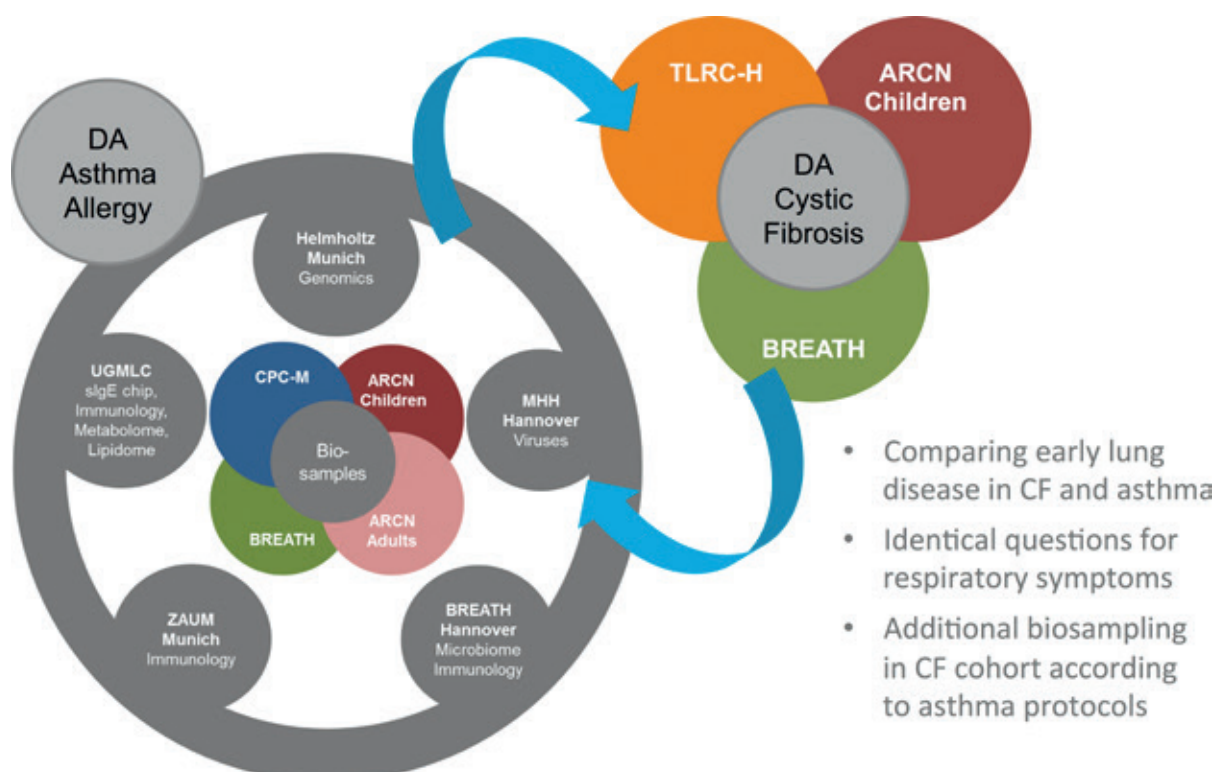
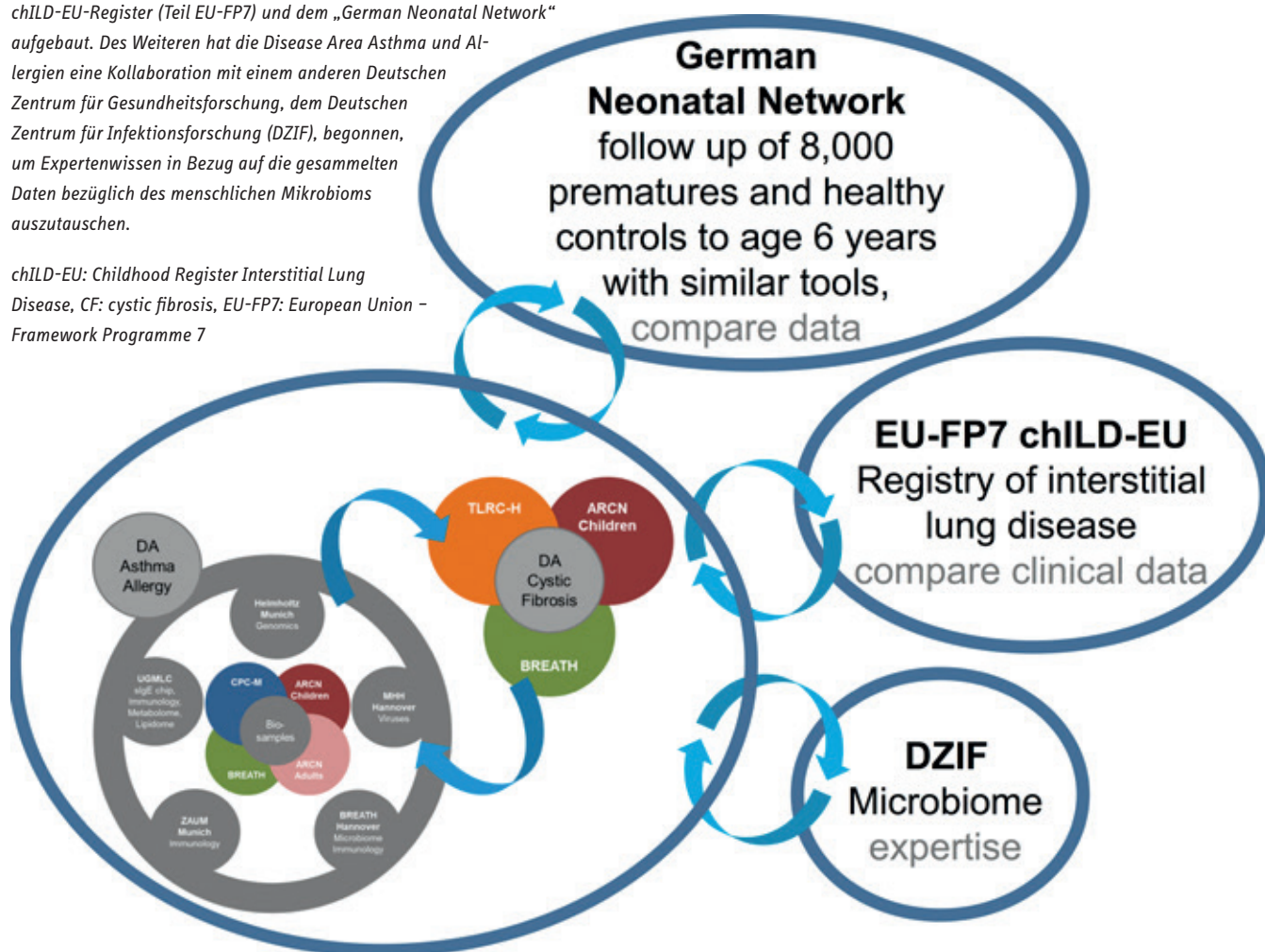


Abbildung 3c: Kooperationen über das DZL hinaus: Um die Sammlung von klinischen Daten auch auf Kinder mit interstitiellen Lungenerkrankungen und Frühgeborene auszuweiten, wurden weitere Kooperationen mit dem chILD-EU-Register (Teil EU-FP7) und dem „German Neonatal Network“ aufgebaut. Des Weiteren hat die Disease Area Asthma und Allergien eine Kollaboration mit einem anderen Deutschen Zentrum für Gesundheitsforschung, dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), begonnen, um Expertenwissen in Bezug auf die gesammelten Daten bezüglich des menschlichen Mikrobioms auszutauschen.

chILD-EU: Childhood Register Interstitial Lung Disease, CF: cystic fibrosis, EU-FP7: European Union - Framework Programme 7



Drei Fragestellungen mit unmittelbarer Relevanz für die Translation werden von Grundlagenwissenschaftlern innerhalb der Disease Area Asthma und Allergien bearbeitet: a) die Identifizierung spezifischer Pathomechanismen, die im Rahmen von viral ausgelösten Exazerbationen zum Tragen kommen, b) die Analyse von nasalen Sekreten und Zellen aus Bürstungen sowie c) die Analyse von induziertem Sputum als „Fenster“ zu den in der Lunge wirksamen Prozessen.

In diesen drei Forschungsfeldern wurden 2013 in zahlreichen standortübergreifenden Initiativen Tiermodelle neu entwickelt bzw. neue Aspekte in etablierten Tiermodellen untersucht (siehe Forschungshighlight 2), Methoden harmonisiert (durch gemeinsam erstellte SOPs), validiert bzw. weiterentwickelt und erste Validierungsstudien durchgeführt (siehe Forschungshighlight 3).

Forschungshighlight 2: Translationale Modelle von Asthma-Phänotypen

Der am Standort ARCN neu eingerichteten Nachwuchsgruppe „Asthma Mouse Models“ gelang es, ein Tiermodell der akuten viral getriggerten Exazerbation eines bestehenden experimentellen allergischen Asthmas bei der Maus zu etablieren. Durch lokale Stimulation von TLR3 (Toll-like receptor 3), die die Anwesenheit von doppelsträngiger viraler RNA vorspiegelte, gelang es, eine Verschlimmerung sowohl der allergischen Entzündung (einschließlich Infiltration mit neutrophilen Granulozyten), der Becherzellmetaplasie als auch der Atemwegshyperre-

agibilität zu erzielen. Mit Hilfe verschiedener transgener Tiere konnte nachgewiesen werden, dass die Exazerbation abhängig von IL-17 ist. Die Untersuchungen wurden im Rahmen einer Doktorarbeit durchgeführt, die 2014 mit dem Preis der Deutschen Lungenstiftung für die beste experimentelle Dissertation ausgezeichnet wurde. Der Preisträger Dr. Lars Lunding arbeitet derzeit in der DZL-Nachwuchsgruppe an der Frage, welche Zellpopulation für die Produktion des IL-17 hauptsächlich verantwortlich ist.



Abbildung 4: Eine C57BL/6-Maus interessiert sich für das zur Lungenfunktionsanalyse verwendete System, das z. B. zur Bestimmung des Atemwegswiderstandes und dessen Veränderung durch Metacholin eingesetzt wird. (Abb. mit freundlicher Genehmigung von Dr. M. Wegmann, Forschungszentrum Borstel)

Zum besseren Verständnis der Migration von Zellen des Immunsystems durch die Lunge ist die Kenntnis der pulmonalen Lymphgefäße, die außerdem auch entscheidend für den Abtransport von Flüssigkeit sind, von Bedeutung. Lymphgefäßen kommt bei vielen Lungenerkrankungen eine wichtige Rolle zu. Bisher wurde allerdings die Untersuchung des Lymphgefäßsystems im Mausmodell dadurch erschwert, dass keine Marker vorhanden waren, um Lymphgefäße der murinen Lungen sicher zu identifizieren. In der Arbeit von Kretschmer et al. konnte ein Antikörper gegen CD90/Thy-1 als Marker für murine Lymphgefäße etabliert werden. Dieser ermöglicht die Darstellung von Lymphgefäßen in Präzi-

sionschnitten aus gesunden sowie allergisch entzündeten Lungen und erlaubt damit, mögliche Migrationsrouten von Zellen des Immunsystems in der Lunge besser zu verstehen. Zusätzlich kann dieser Marker in der 2-Photonenmikroskopie (in Kooperation mit der Plattform Imaging) angewendet werden, um Lymphgefäße intravital darzustellen und die Migration von Zellen des Immunsystems in die Lymphgefäße direkt zu verfolgen. In laufenden Arbeiten wird die Methode weiterentwickelt, um die Anzahl von Lymphgefäßen in der Lunge quantifizieren zu können. Hierbei konnte bereits nachgewiesen werden, dass Hypoxie die Anzahl an Lymphgefäßen in der Lunge drastisch erhöht.

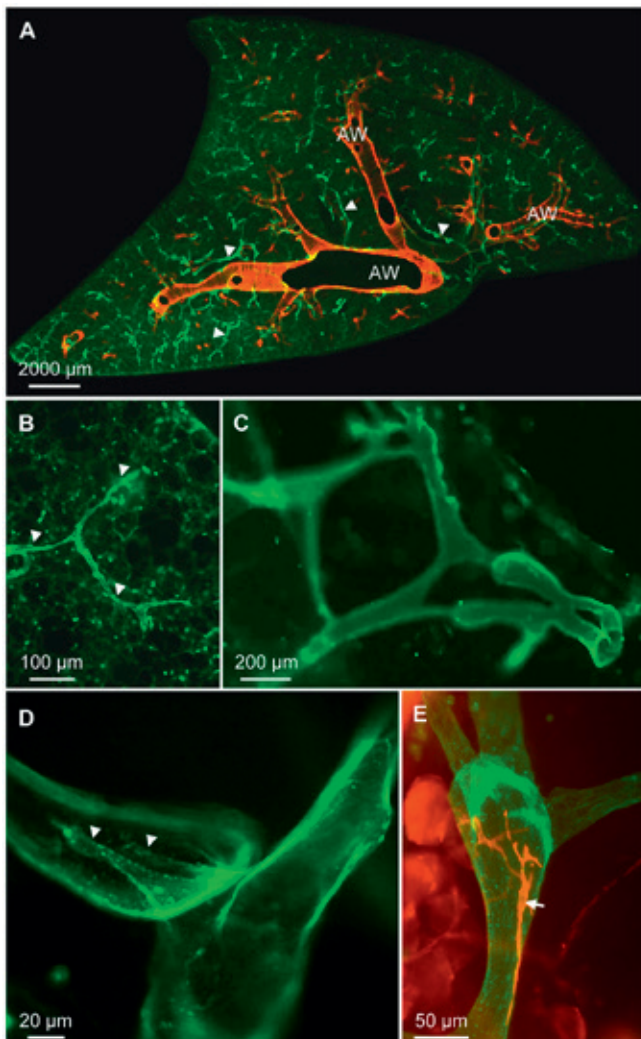


Abbildung 5: Immunhistochemische Darstellung von CD90/Thy-1 in präzisionsgeschnittenen murinen Lungen.

A) Der anti-CD90/Thy-1-Antikörper (grün) markiert ein weitläufiges vaskuläres System (Pfeilspitzen) in diesen Lungenschnitten. Die rote Markierung zeigt die Immunreaktivität gegen α -Aktin in glatten Muskelzellen. AW: Atemweg. B) CD90/Thy-1-immunreaktive Kapillaren (Pfeilspitzen) beginnen in der Alveolarregion. C) CD90/Thy-1-immunreaktive Gefäße sind stark untereinander vernetzt. D) Eine Klappe in einem CD90/Thy-1-immunreaktiven Gefäß (Pfeilspitzen). E) CD90/Thy-1-immunreaktive Gefäße waren nur hilusnah mit α -Aktin-positiven Zellen (glatten Muskelzellen) besetzt (rot, Pfeil).

(Abb. aus: Kretschmer T et al. Visualization of intrapulmonary lymph vessels in healthy and inflamed murine lung using CD90/Thy-1 as a marker. PLoS ONE. 2013; 8(2): e55201)

Forschungshighlight 3: Identifizierung neuer Biomarker und molekularer Zielstrukturen von Asthmaphänotypen

Induziertes Sputum bietet eine exzellente Möglichkeit, auf nicht-invasive Weise entzündliche Vorgänge in den Atemwegen zu untersuchen. Um die im Sputum enthaltenen Zellen leichter einer Transkriptomanalyse zugänglich zu machen, wird Dithiothreitol (DTT) zur Reduktion der Disulfidbrücken von Mukus-Glykoproteinen eingesetzt. In der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden,

dass eine Behandlung mit DTT zu einer deutlichen Beeinflussung der Befunde aus Transkriptomanalysen führt: Insgesamt wurden 1.384 Gene beeinflusst. Auf Basis einer log-2-fachen Änderung stieg die Expression in 917 Fällen, bei 467 Genen sank sie. Die so validierte Methodik wird bei den Transkriptomanalysen im Rahmen der Kohorte an induziertem Sputum eingesetzt.



Abbildung 6: Exemplarische Heatmap der Transkriptomanalysen aus HOPE-fixiertem induziertem Sputum, prozessiert mit oder ohne DTT (Agilent 4x44k arrays, GeneSpring 12 software). Rote Farbe indiziert hohe Expression, grüne Farbe niedrige Expression; Weiß zeigt eine in beiden Gruppen identisch hohe Expression an. (Abb. aus: Goldmann T et al. The effect of dithiothreitol on the transcriptome of induced sputum cells. *Respiration*. 2013; 86: 262–263.)

Zur funktionellen Analyse von B-Zellen, wie sie für die im Rahmen der Kohorte geplanten Studien eingesetzt werden soll, wurde als möglicher Ansatz ein Biomarker-Profilung der Aktivierung humaner B-Zellen in einer separaten Studie geprüft. Dabei konnte ein Satz von zehn Biomarkern zur Unterscheidung einzelner Schritte der B-Zell-Differenzierung identifiziert werden. Der methodische Ansatz umfasste eine neuartige High-content-Cytometrie-Metho-

de (Chipcytometrie), kombiniert mit der Microarray-Analyse von gesorteten Zellpopulationen. Die hier etablierte Analytik wird nun zur Untersuchung von mononukleären Zellen aus peripherem Blut (PBMCs = Peripheral Blood Mononuclear Cells) der im Rahmen der Kohorte gewonnenen Proben eingesetzt werden.

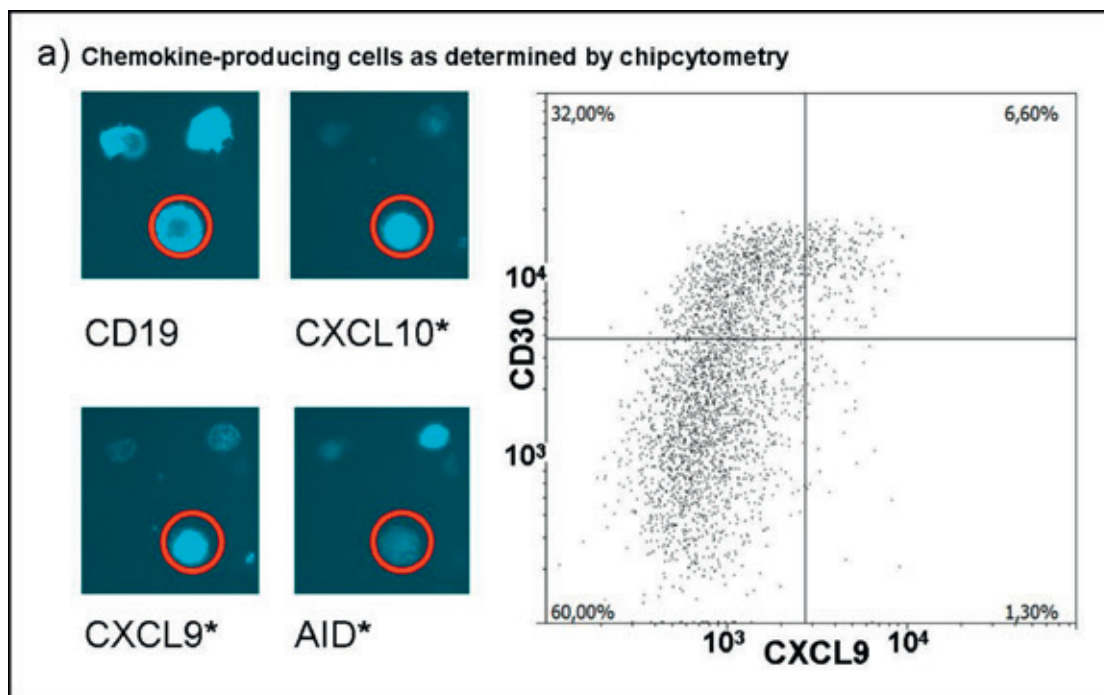


Abbildung 7: Durch CD40L/IL21 aktivierte B-Zellen entwickeln nach drei Tagen Kultur den Phänotyp von extrafollikulär-aktivierten B-Zellen (CD30+). Diese konnten als Quelle der neu entdeckten CXCL9/CXCL10 Chemokin-Produktion von Lymphknoten-B-Zellen identifiziert werden. Bilder und Dotplots sind Datenvisualisierungen aus Chipcytometrie-Daten. AID = activation-induced cytidine deaminase.

(Abb. aus: Hennig C et al. High-content cytometry and transcriptomic biomarker profiling of human B-cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:172-80, ©2014 mit Genehmigung von Elsevier)

Anzahl der Publikationen der DZL-Wissenschaftler im Jahr 2013 – Disease Area „Asthma und Allergien“: 77

Ausgewählte Publikationen 2013

1. Depner M, Fuchs O, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvarinen A, Kaulek V, Roduit C, Weber J, Schaub B, Lauener R, Kabesch M, Pfefferle PI, Frey U, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, Braun-Fahrlander C, von Mutius E, Ege MJ, The PSG. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013.
2. Fuchs O, von Mutius E. Prenatal and childhood infections: Implications for the development and treatment of childhood asthma. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1: 743-754.
3. Goldmann T, Pedersen F, Seehase S, Marwitz S, Lang DS, Kirsten AM, Zabel P, Vollmer E, Magnussen H, Rabe KF, Watz H. The effect of dithiothreitol on the transcriptome of induced sputum cells. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2013; 86: 262-263.
4. Hagner S, Harb H, Zhao M, Stein K, Holst O, Ege MJ, Mayer M, Matthes J, Bauer J, von Mutius E, Renz H, Heine H, Pfefferle PI, Garn H. Farm-derived gram-positive bacterium *staphylococcus sciuri* w620 prevents asthma phenotype in hdm- and ova-exposed mice. *Allergy* 2013; 68: 322-329.
5. Hennig C, Ilginus C, Boztug K, Skokowa J, Marodi L, Szaflarska A, Sass M, Pignata C, Kilic SS, Caragol I, Baumann U, Klein C, Welte K, Hansen G. High-content cytometry and transcriptomic biomarker profiling of human b-cell activation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014; 133: 172-180 e171-110.
6. Kretschmer S, Dethlefsen I, Hagner-Benes S, Marsh LM, Garn H, Konig P. Visualization of intrapulmonary lymph vessels in healthy and inflamed murine lung using cd90/thy-1 as a marker. *PloS One* 2013; 8: e55201.
7. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, Fabbri LM, Rabe KF. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: A double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1: 23-31.
8. Pfefferle PI, Prescott SL, Kopp M. Microbial influence on tolerance and opportunities for intervention with prebiotics/probiotics and bacterial lysates. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 131: 1453-1463; quiz 1464.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Disease Area-Koordinatoren

Prof. Dr. Klaus F. Rabe (ARCN),
Prof. Dr. Claus F. Vogelmeier (UGMLC)
ARCN, BREATH, CPC-M, TLRC, UGMLC
56

Beteiligte DZL-Partnerstandorte
Anzahl beteiligter DZL-PIs

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

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 zum Teil vermeidbar ist, stellt die Krankheit die vierthäufigste Todesursache weltweit dar. Die Hauptursachen dieser Erkrankung sind Zigarettenrauchen und Luftverschmutzung. COPD in Verbindung

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

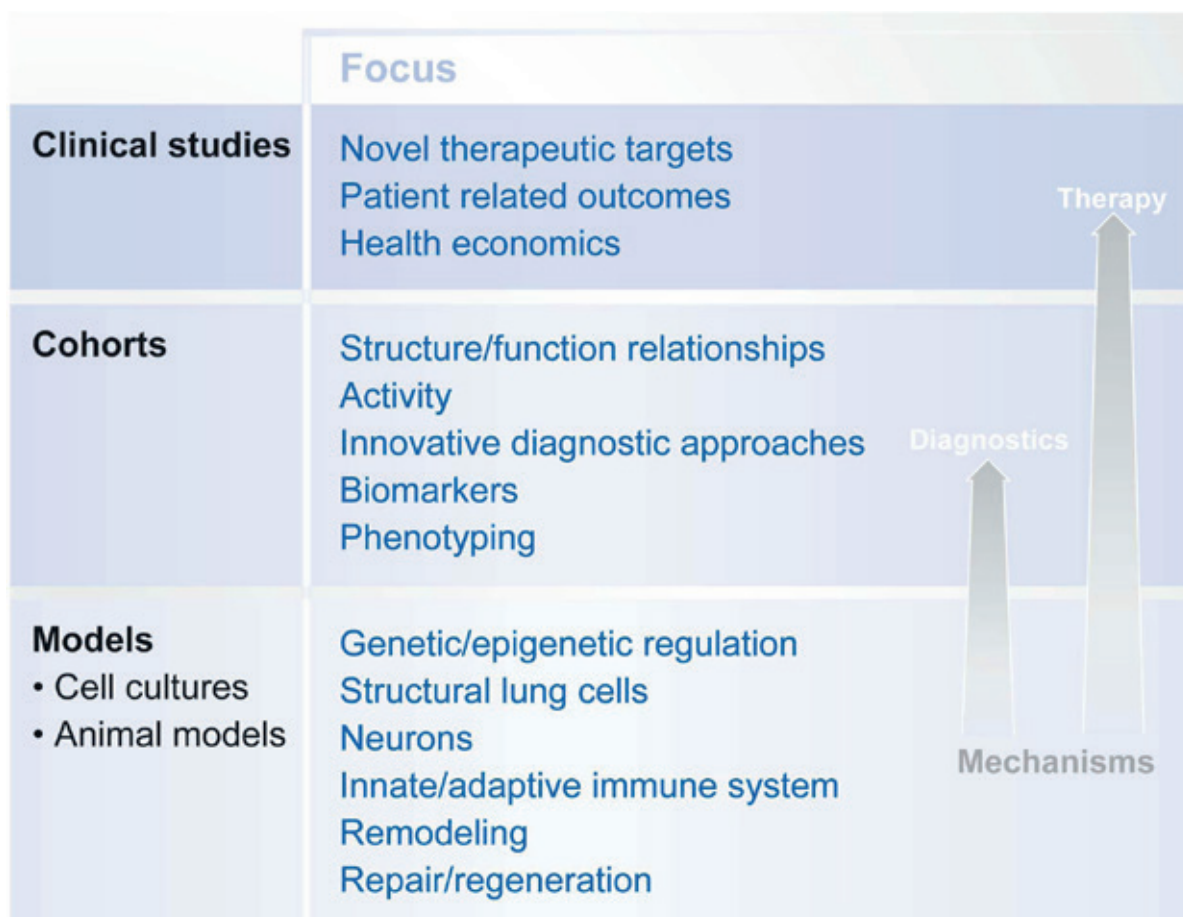


Abbildung 1: COPD-Forschungsansatz

Ziele im Jahr 2013 – COPD

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

- Entwicklung konditionaler Mausmodelle für Chronische Bronchitis und Emphysem durch regulierte Überexpression des epithelialen Natriumkanals ENaC (Epithelial Na Channel) in Clarazellen und alveolären Typ-II-Zellen
- Identifikation von Kandidatengenomen durch longitudinale phänotypische und molekulare Charakterisierung der COPD-Mausmodelle
- Validierung von Kandidatengenomen 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)
 - Untersuchung von VOC beim Gesunden nach Endotoxin-Provokation
 - Standardisierte Sammlung von VOC bei COPD-Patienten der Krankheitsstadien GOLD I-IV (GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
 - 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 Magnetresonanztomografie (MRT) bei COPD-Patienten
 - MRT-Bildgebung bei COPD-Patienten mit

Schweregrad GOLD I-IV

- Auf FRET (Fluoreszenz-Resonanz-Energietransfer) basierende Sensoren zum quantitativen Monitoring pulmonaler Entzündung und Proteolyse
- Entwicklung sensitiver und spezifischer FRET-Sensoren der Bestimmung der Aktivität pulmonaler Proteasen (Matrixmetalloprotease 12, Neutrophilen-Elastase, Cathepsine)
- Etablierung von Assays (Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung (FACS), Mikroskopie) für FRET-Messungen in Patientenproben (Sputum, Bronchoalveoläre Lavage (BAL))
- Mucine
 - Entwicklung von Mucin-reaktiven Sonden

Ziel 3 – Messung der körperlichen Aktivität

- Durchführung der longitudinal angelegten Aktivitätsmessungen
- Durchführung von Querschnittsanalysen

Ziel 4 – Kohorten und klinische Studien

- Durchführung der Kohortenstudien in Kooperation mit COSYCONET
- Durchführung klinischer Studien in Kooperation mit Partnern der Industrie
- Durchführung von Investigator-Initiated trials (IITs) nach Genehmigung durch das „Clinical Trial Board“

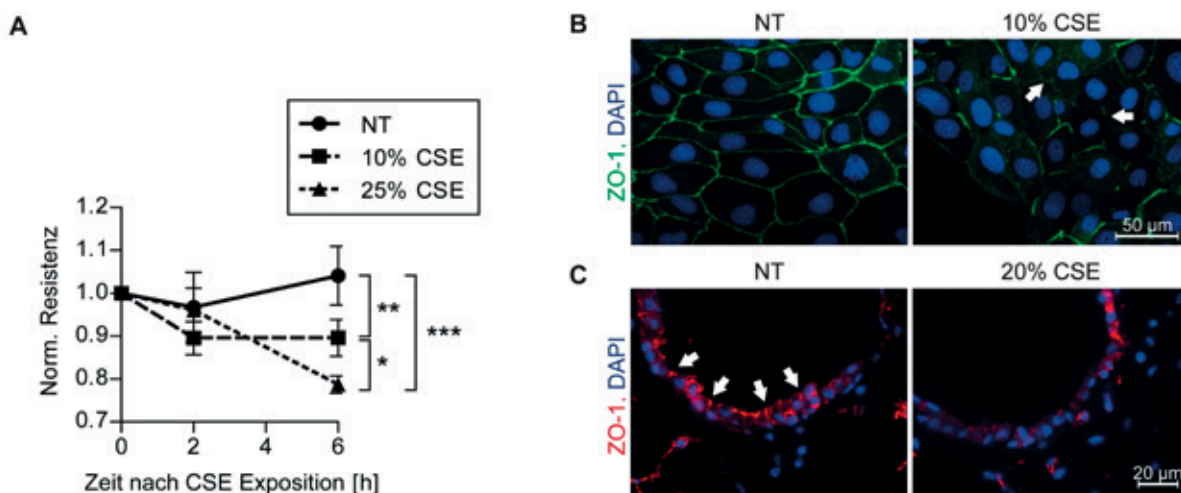
Ziel 5 – Gesundheitsversorgungsmanagement und Gesundheitsökonomie

- Installation, Aufbau und Pilotierung des Testnetzes. Evaluierung des Testlaufs und der inhaltlichen Qualitätssicherung der Daten
- Rekrutierung weiterer Praxen, Erhebung des kompletten Grunddatensatzes und Abschluss der Fehleranalyse
- Weiterentwicklung eines COPD-Kosteneffektivitätsmodells und Einbringung in internationale COPD-Modellierungsgruppe zur Modell-Validierung
- Gesundheitsökonomische Analysen von Inanspruchnahme, Kosten und Lebensqualität bzgl. COPD-Risikofaktoren (z.B. Rauchen)
- Pilotierung der Erhebungsinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität

Forschungshighlights 2013 – COPD

Forschungshighlight 1:

Zigarettenrauch (CSE) schädigt die natürliche Barrierefunktion von Lungenepithelzellen:



Das Wachstumshormon TGF- β 1 regeneriert die Bronchialbarriere nach Schädigung durch Rauch:

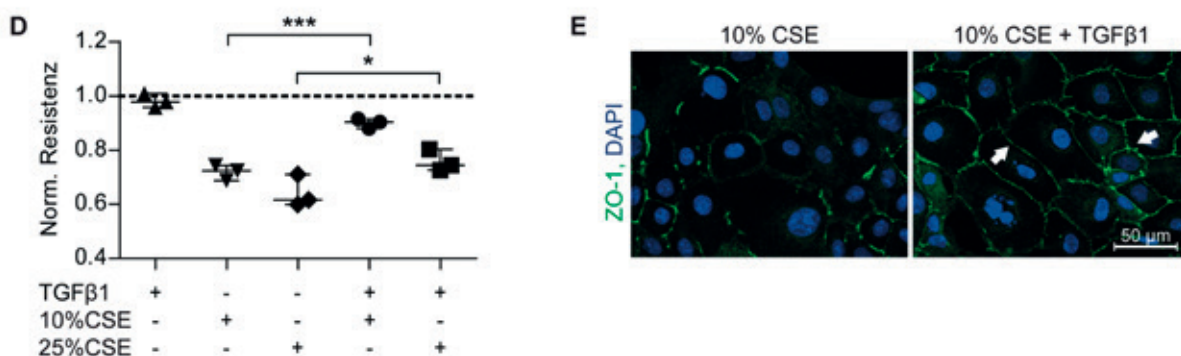


Abbildung 2: Zigarettenrauch-Extrakt und sein Einfluss auf die natürliche Barrierefunktion von bronchialen Epithelzellen. Die Oberflächenepithelzellen der Lunge stellen eine natürliche Barriere für Luftschadstoffe, wie z. B. Zigarettenrauch, dar. Diese Barrierefunktion ist bei COPD herabgesetzt und trägt zum Krankheitsbild bei. Es wurde untersucht, wie sich Zigarettenrauch-Extrakt (CSE = Cigarette Smoke Extract) auf die Barrierefunktion von bronchialen Epithelzellen und die dieser Funktion zugrunde liegenden molekularen Komponenten, die Zell-Zell-Verbindungen, auswirkt. Dabei konnte gezeigt werden, dass CSE die Barrierefunktion in dem Zellmodell drastisch verringert (Abb. A) und zugleich die dafür essentiellen Zell-Zell-Verbindungen (hier: ZO-1=Zonula Occludens-1) schwächt. Dies konnte sowohl im humanen Zellmodell (Abb. B), als auch in isolierten murinen Bronchien gezeigt werden (Abb. C). In einem zweiten Schritt wurde untersucht, wie der Wachstumsfaktor TGF- β 1 (Tumor Growth Factor- β 1) die durch Rauch geschädigte bronchiale Barriere reguliert. Hierbei konnte erstmals gezeigt werden, dass TGF- β 1 die Barrierefunktion regeneriert (Abb. D) und begleitend die Zell-Zell-Verbindungen schützt (Abb. E). Der Wachstumsfaktor TGF- β 1, welcher bei verschiedenen Lungenerkrankungen erhöht ist, scheint damit in der frühen Phase nach Zellschädigung einen positiven Einfluss auf die Aufrechterhaltung der epithelialen Lungenbarriere zu haben. Die Reaktivierung dieses Schutzmechanismus könnte einen neuen Therapieansatz für Krankheiten wie COPD eröffnen.

(Abb. modifiziert mit Erlaubnis der American Thoracic Society. Copyright © 2014 American Thoracic Society. Ursprünglich publiziert in: Schamberger et al., Am J Respir Cell Mol Biol 2014, 50: 1040-1052. AJRCMB ist das offizielle Organ der American Thoracic Society.)

Forschungshighlight 2: Bestimmung der Atemwegsentzündung mittels Kernspintomographie

Die grundsätzliche Möglichkeit der Bestimmung der Atemwegsentzündung mittels Kernspintomographie und die Korrelation zur zellulären Entzündung in der bronchoalveolären Lavage wurden untersucht, um neue Biomarker für die Therapiebeurteilung von Atemwegserkrankungen zu etablieren. DZL-Partner der Plattform Imaging und der Disease Area COPD führten dazu eine klinische Studie bei Patienten mit Asthma unter Einsatz der segmentalen Allergenprovokation durch. Es zeigte sich, dass Marker der zellulären Entzündung gut mit semiquantitativen Veränderungen (Turbo-Inversion Recovery-Magnitude magnetic resonance imaging zur Bestimmung der lokalen

Ödembildung) als auch mit quantitativen Veränderungen (Sauerstofftransportfunktion in T1-gewichteten Aufnahmen bei 21% und 100% Sauerstoffatmung) in der Kernspintomographie übereinstimmen. Darüber hinaus erlaubt die Kernspintomographie die nicht-invasive Erfassung der Entzündung im zeitlichen Verlauf. In zukünftigen Untersuchungen muss die Sensitivität verbessert werden, um auch weniger starke Entzündungsreaktionen nach inhalativer Provokation sichtbar und zeitlich verfolgbar machen zu können (Vogel-Claussen et al., Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 650-7).

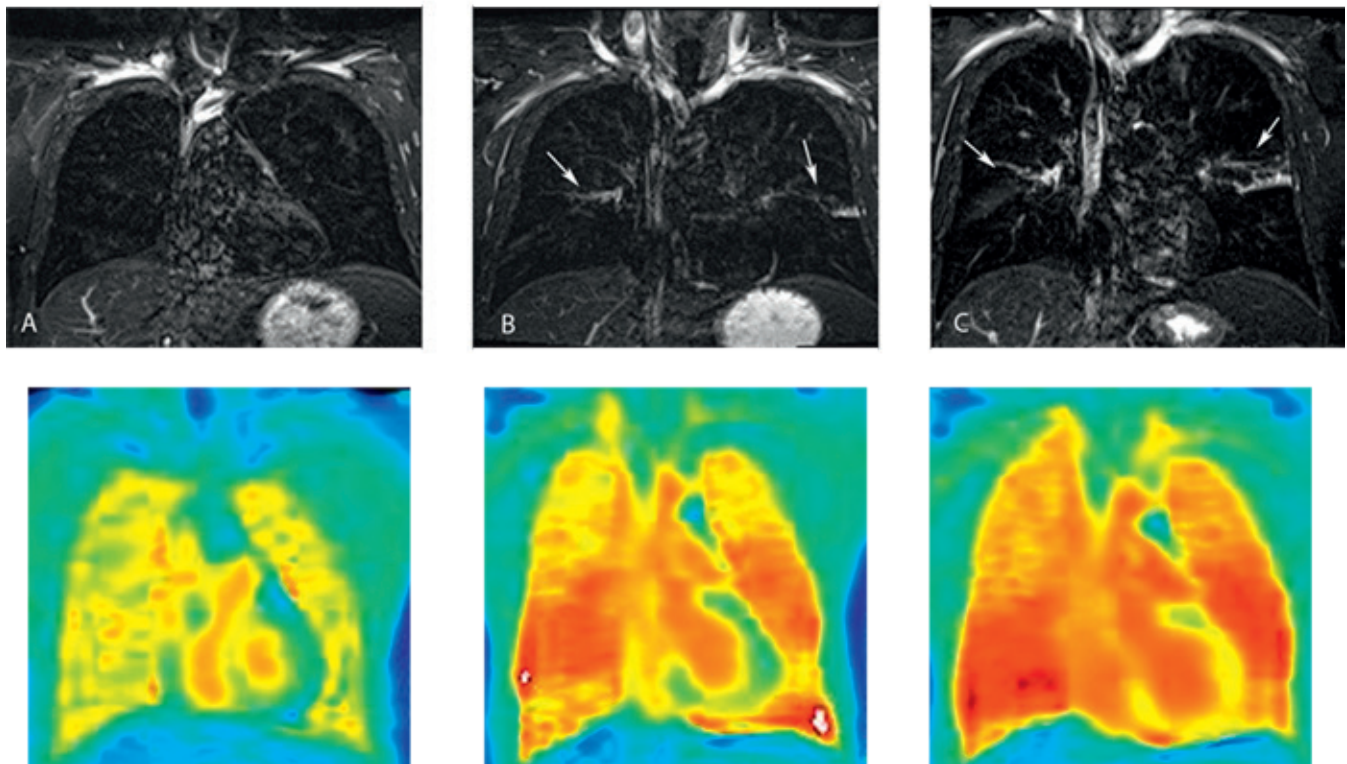


Abbildung 3: Kernspintomographische Darstellung der lokalen Entzündungsreaktion bei einem Patienten mit allergischem Asthma bronchiale vor (linke Bilder) sowie 6 Stunden (mittlere Bilder) und 24 Stunden (rechte Bilder) nach segmentaler Allergenprovokation. In der oberen Bildreihe sind Aufnahmen mittels TIRM-Sequenz (Turbo-Inversion Recovery-Magnitude magnetic resonance imaging) dargestellt. Die untere Bildreihe zeigt Intensitätskarten der Sauerstofftransferfunktion T1-gewichteter Aufnahmen bei 21% und 100% Sauerstoffatmung. Die Intensitätsunterschiede korrelieren gut mit der Entzündungsreaktion in der bronchoalveolären Lavage.

Forschungshighlight 3:

Gegenstand des COSYCONET-Teilprojekts „Funktionelle Bildgebung“ (Teil-Projekt/TP7) ist die Phänotypisierung der COPD anhand radiologischer Befunde mittels MRT und Niedrigdosis-CT in einer prospektiven Studie. Primärer Endpunkt ist dabei die Sensitivität und Spezifität der MRT bei der Phänotypisierung der COPD. Ziel der Studie ist, zu zeigen, dass es möglich ist, die COPD mittels MRT zu phänotypisieren, um in Zukunft auf die Computertomografie (CT) und den Einsatz ionisierender Strahlung verzichten zu können. Die Akquise der CT- und MRT-Bilder wird in einem multizentrischen Setting im Rahmen der COSYCONET-Studie an einer Subkohorte von 625 Patienten mit COPD unterschiedlicher Schweregrade erfolgen. Bis zu zwölf COSYCONET-Studienzentren an allen DZL-Standorten kooperieren mit den ihnen angeschlossenen Radiologien und rekrutieren COSYCONET-Patienten für die Subkohorte. Jeder hier eingeschlossene Patient soll je einmal im CT und MRT nach standardisierten Protokollen untersucht werden. Organisiert und koordiniert wird die Studie mit bildgebenden Verfahren von der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklini-

kum Heidelberg, Mitglied der Plattform Imaging und des TLRC, die auch im Rahmen des COSYCONET-Teilprojektes 5 (TP5) die Bilddatenbank aufgebaut hat und leitet. Während in der „Imaging Bank“ bislang klinisch indizierte CT-Aufnahmen der vergangenen fünf Jahre pseudonymisiert, gesammelt und wissenschaftlich ausgewertet worden sind, soll sie jetzt auf TP7 ausgeweitet und zur unabhängigen und verblindeten Auswertung der im Rahmen der Studie „Funktionelle Bildgebung“ gewonnenen und pseudonymisierten CT- und MRT-Datensätze genutzt werden.

Die Substudie hat im Dezember 2013 mit der erfolgreichen Teilnahme des ersten Patienten am Universitätsklinikum Heidelberg begonnen.

COSYCONET – Funktionelle Bildgebung & Bilddatenbank:

Auf Bildgebung basierende strukturelle und funktionelle Phänotypisierung mittels MRT und CT

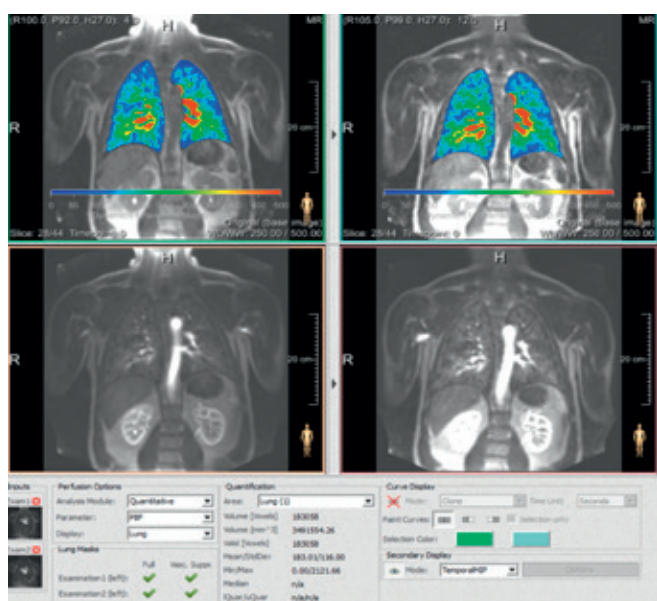


Abbildung 4A: Quantitative Analyse der Perfusions-MRT „Pulmo-MR“ (MeVis/Bremen)

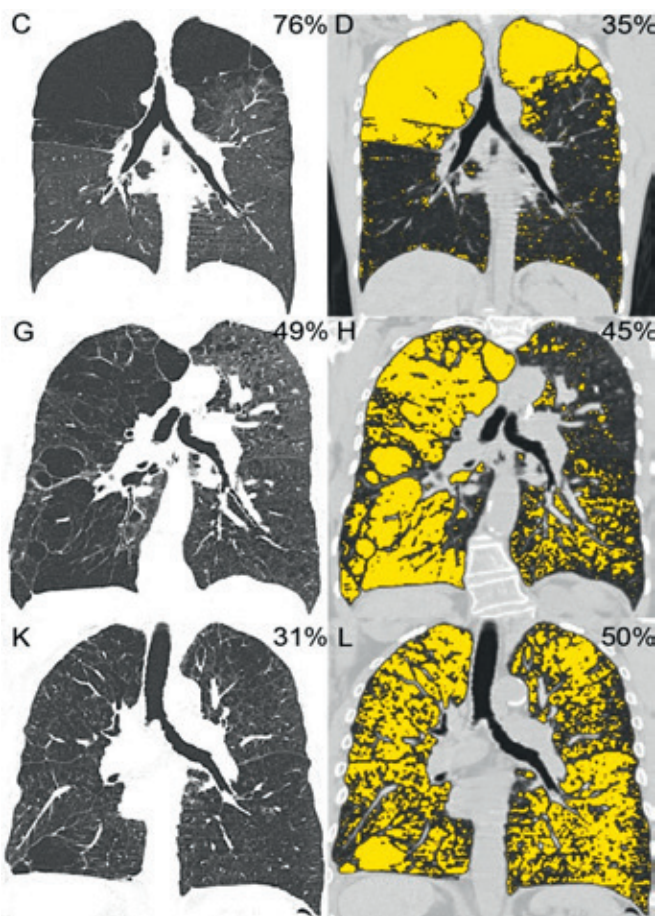
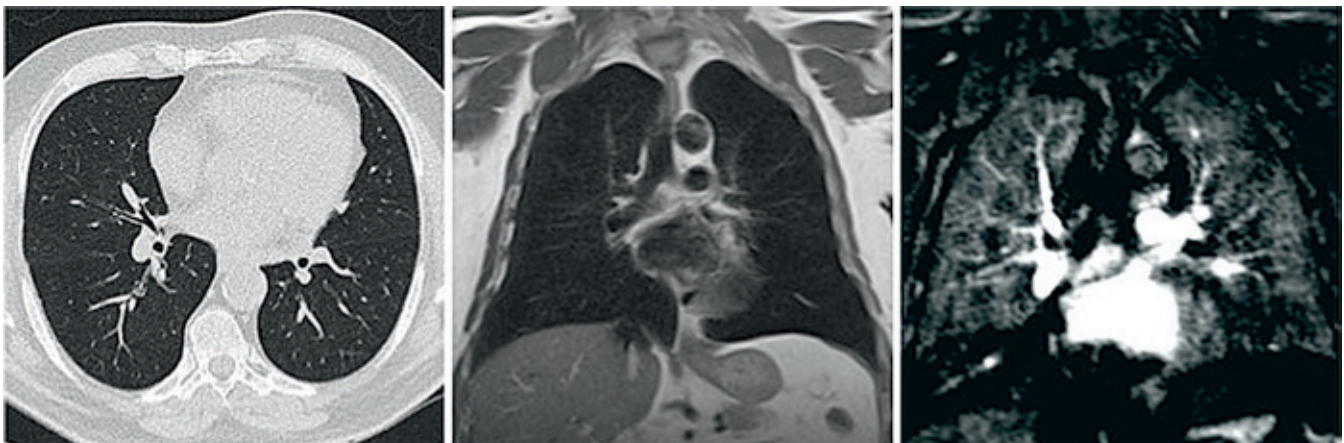


Abbildung 4B: Quantitative CT-Evaluation „Yacta“ (TLRC)

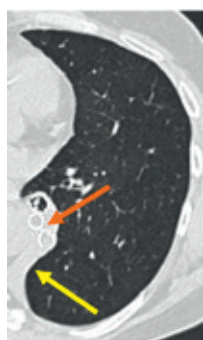
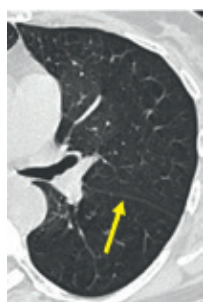
Abbildung 4C: Studienstart am 18. Dezember 2013: 68-jähriger Patient (GOLD II) mit Bronchialwandverdickung und zentrilobulärem Emphysem (CT), normalem Parenchym (T2w-HASTE) und Perfusionsdefekten (DCE-Perfusions-MRT)



Forschungshighlight 4: Lungen-Imaging für die endoskopische Behandlung

Eine endoskopische Lungenvolumenreduktion (ELVR) ausgewählter, durch Überblähung charakterisierter Lungenlappen führt bei Patienten mit schwerem Emphysem zu einer deutlich spürbaren Linderung der Atemnot. Während sich nach erfolgreicher Therapie die Lungenfunktion und die körperliche Leistungsfähigkeit zunehmend verbessern, nimmt auch die Lebenserwartung dieser Patienten wieder zu. Bei der gezielten Lungenvolumenreduktion (target lobe volume reduction=TVLR) kommen endobronchiale Ventile zum Einsatz, die in ausgewählten Atemwegen der überblähten Bereiche das langsame Entweichen von Luft ermöglichen, ein erneutes Einströmen jedoch verhindern sollen. Dadurch reduziert sich das Lappen- und damit das Lungenvolumen, d.h. die Lungenüberblähung. Die Atemmechanik wird verbessert und die gesunden Lungenbereiche können nun wieder leichter mit Atemluft versorgt werden. Die Wirksamkeit einer Lungenvolumenreduktion mit Ventilen wird jedoch bei manchen Patienten mit

schwerem Emphysem durch die Kollateralventilation in der Lunge beeinträchtigt. Inkomplette Lappenfissuren könnten die Kollateralventilation in der Lunge begünstigen. In einer Kooperation der Disease Area COPD und der Plattform Imaging wurden am TLRC retrospektiv CT-Datensätze von Patienten mit COPD der Schweregrade GOLD III und IV ausgewertet. So konnte belegt werden, dass gerade Patienten mit einem heterogenen, bevorzugt die Oberlappen betreffenden Emphysem und vollständigen Lappenfissuren eine größere Chance haben, von einer Behandlung mit endobronchialen Lungenventilen zu profitieren. Die Computertomographie ist dabei die von den spezialisierten Radiologen bevorzugte Methode zur Identifikation des individuell am stärksten vom Emphysem destruierten Lungenlappens, der Beurteilung der Lungenanatomie und der Vollständigkeit der Fissuren (Quellen: Koenigkam-Santos M et al., Eur J Radiol. 2013; 82: 2365-70 und Koenigkam-Santos et al., Radiol Bras. 2013; 46: 15-22).

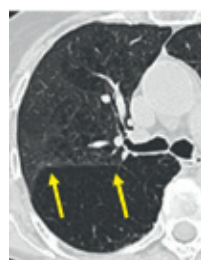


A

B

C

Abbildungen 5A, B, C: Patient mit ausgeprägtem Emphysem des linken Unterlappens und intaktem Lappenspalt (A), der sich für eine Behandlung mit endoskopischer Lungenvolumenreduktion eignet. Es konnten erfolgreich Ventile in den segmentalen Atemwegen eingesetzt werden (B), was zu einer vollständigen Atelektase des Lappens (C) geführt hat.



D

E

Abbildungen 5D, E: Patient mit Emphysem und deutlicher Überblähung des rechten Unterlappens, potentiell geeignet für eine endoskopische Lungenvolumenreduktion (D). Eine genaue Analyse des Lappenspalt (Fissur) zwischen dem Ober- und Unterlappen zeigt jedoch, dass aufgrund der unvollständigen Fissur als Risikofaktor für eine Kollateralventilation eine okkludierende Lungenvolumenreduktion (E) nicht infrage kommt. Nicht-okkludierende Verfahren (polymerisch, kalorisch, Coils, OP) wurden evaluiert.

Forschungshighlight 5: Alterung, Lungenfunktion und -erkrankungen

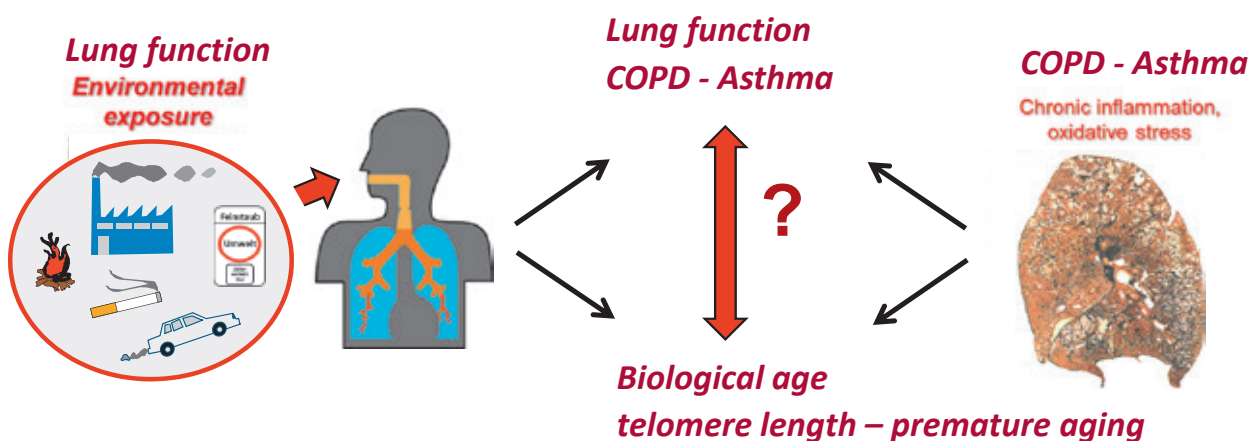


Abbildung 6: Zusammenhang von Telomerlänge und Lungenfunktion. Mit der in den letzten Jahrzehnten gestiegenen Lebenserwartung der Bevölkerung ist auch die Häufigkeit von chronischen Erkrankungen, wie Herz-Kreislauferkrankungen, Diabetes oder Krebs angestiegen, was nahe legt, dass gemeinsame, altersabhängige Prozesse zu diesen Erkrankungen beitragen. Ob altersabhängige Mechanismen auch bei den beiden wichtigen chronischen Lungenerkrankungen, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und Asthma, von Bedeutung sind, wurde in einer großen epidemiologischen Studie mit bis zu 30.000 Probanden untersucht. Hierbei wurde die Telomerlänge als Marker für das biologische Alter herangezogen. Die Analyse zeigt, dass sowohl bei Patienten mit Asthma als auch bei COPD kürzere Telomerlängen als bei Gesunden vorliegen, die Erkrankten also ein höheres biologisches Alter aufweisen. Dies legt nahe, dass Alterungsprozesse und zelluläre Seneszenz zur Pathobiologie beider Lungenerkrankungen beitragen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine gute Lungenfunktion mit einer größeren Telomerlänge, also einem geringeren biologischen Alter, assoziiert ist. Dies bedeutet, dass die Lungenfunktion zumindest teilweise das biologische Alter widerspiegelt und dies zur Erklärung der großen Variabilität zwischen Individuen beiträgt (Albrecht et al., *Eur Respir J.* 2014; 43: 983–992).

Anzahl der Publikationen der DZL-Wissenschaftler im Jahr 2013 – Disease Area „COPD“: 57

Ausgewählte Publikationen 2013

1. Albrecht E, Sillanpaa E, Karrasch S, Alves AC, Codd V, Hovatta I, Buxton JL, Nelson CP, Broer L, Hagg S, Mangino M, Willemsen G, Surakka I, Ferreira MA, Amin N, Oostra BA, Backmand HM, Peltonen M, Sarna S, Rantanen T, Sipila S, Korhonen T, Madden PA, Gieger C, Jorres RA, Heinrich J, Behr J, Huber RM, Peters A, Strauch K, Wichmann HE, Waldenberger M, Blakemore AI, de Geus EJ, Nyholt DR, Henders AK, Piirila PL, Rissanen A, Magnusson PK, Vinuela A, Pietilainen KH, Martin NG, Pedersen NL, Boomsma DI, Spector TD, van Duijn CM, Kaprio J, Samani NJ, Jarvelin MR, Schulz H. Telomere length in circulating leukocytes is associated with lung function and disease. *The European Respiratory Journal* 2013.
2. Kirsten A, Watz H, Pedersen F, Holz O, Smith R, Bruin G, Koehne-Voss S, Magnussen H, Waltz DA. The anti-il-17a antibody secukinumab does not attenuate ozone-induced airway neutrophilia in healthy volunteers. *The European Respiratory Journal* 2013; 41: 239-241.
3. Koenigkam-Santos M, de Paula WD, Owsijewitsch M, Wielputz MO, Gompelmann D, Schlemmer HP, Kauczor HU, Heussel CP, Puderbach M. Incomplete pulmonary fissures evaluated by volumetric thin-section ct: Semi-quantitative evaluation for small fissure gaps identification, description of prevalence and severity of fissural defects. *European Journal of Radiology* 2013; 82: 2365-2370.
4. Koenigkam-Santos M, de Paula WD, Gompelmann D, Kauczor HU, Heussel CP, Puderbach M. Endobronchial valves in severe emphysematous patients: CT evaluation of lung fissures completeness, treatment radiological response and quantitative emphysema analysis. *Radiol Bras.* 2013; 46: 15-22.
5. Rabe KF, Fabbri LM, Vogelmeier C, Kogler H, Schmidt H, Beeh KM, Glaab T. Seasonal distribution of copd exacerbations in the prevention of exacerbations with tiotropium in copd trial. *Chest* 2013; 143: 711-719.
6. Schamberger AC, Mise N, Jia J, Genoyer E, Yildirim AO, Meiners S, Eickelberg O. Cigarette smoke-induced disruption of bronchial epithelial tight junctions is prevented by transforming growth factor-beta. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2013.
7. Vogel-Claussen J, Renne J, Hinrichs J, Schonfeld C, Gutberlet M, Schaumann F, Winkler C, Faulenbach C, Krug N, Wacker FK, Hohlfeld JM. Quantification of pulmonary inflammation after segmental allergen challenge using turbo-inversion recovery-magnitude magnetic resonance imaging. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014; 189: 650-657.
8. Watz H, Barnacle H, Hartley BF, Chan R. Efficacy and safety of the p38 mapk inhibitor losmapimod for patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014; 2: 63-72.

Zystische Fibrose (Mukoviszidose)

Disease Area-Koordinatoren

Beteiligte DZL-Partnerstandorte

Anzahl beteiligter DZL-PIs

Prof. Dr. Marcus Mall (TLRC),
Prof. Dr. Dr. Burkhard Tümmler (BREATH)
ARCN, BREATH, TLRC, UGMLC
21

Die Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis=CF bzw. Mukoviszidose) ist die häufigste erbliche, in frühem Lebensalter eintretende und immer noch tödlich verlaufende Form einer chronischen, obstruktiven Lungenerkrankung. Sie betrifft ungefähr 1:2500 Neugeborene in Deutschland. Durch Fortschritte in den symptomatischen Behandlungsmöglichkeiten und durch standardisierte medizinische Versorgung ist das mittlere Überlebensalter der Patienten in Deutschland bereits auf ungefähr 40 Jahre angestiegen.

Zurzeit gibt es mit Ausnahme einer kleinen Gruppe von Patienten mit spezifischen Veränderungen im CFTR-Gen noch 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 und innovative Therapien zur effektiven Prävention und Behandlung der CF-Lungenerkrankung zu entwickeln.

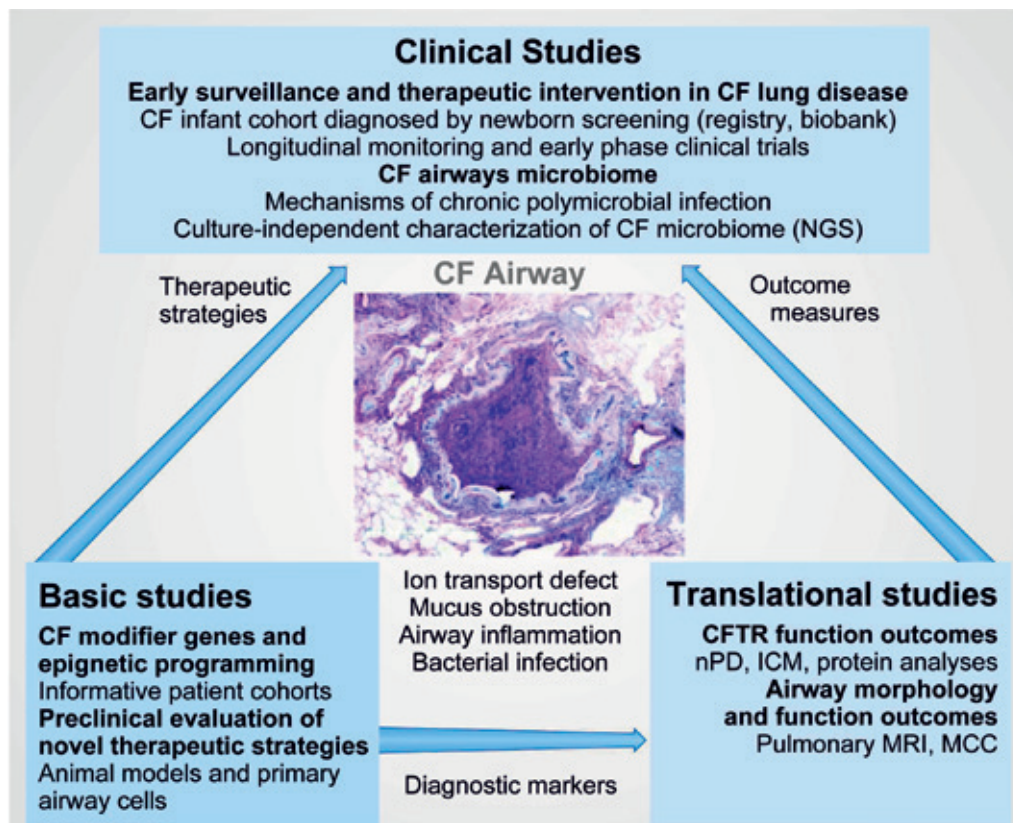


Abbildung 1: Forschungsstrategie der Disease Area „Zystische Fibrose“

CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ICM = Intestinal Current Measurement; MCC = Mucociliary Clearance; MRI = Magnetic Resonance Imaging; NGS = Next Generation Sequencing; nPD = nasal Potential

Ziele im Jahr 2013 – Zystische Fibrose

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

- Krankheitsmodifizierende Gene der CF-Lungenerkrankung
- Identifikation krankheitsmodifizierender Gene bei CF-Geschwisterpaaren
- 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 βENaC^1 -überexprimierenden Mäusen
 - Präklinische Evaluation von DNAzyme zur Korrektur des Ionentransportdefekts in βENaC -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

¹ENaC=Epithelial Na Channel, epithelialer Natrium-Kanal. Der Kanal besteht aus drei Untereinheiten (alpha, beta, gamma).

Forschungshighlights – Zystische Fibrose

Forschungshighlight 1:

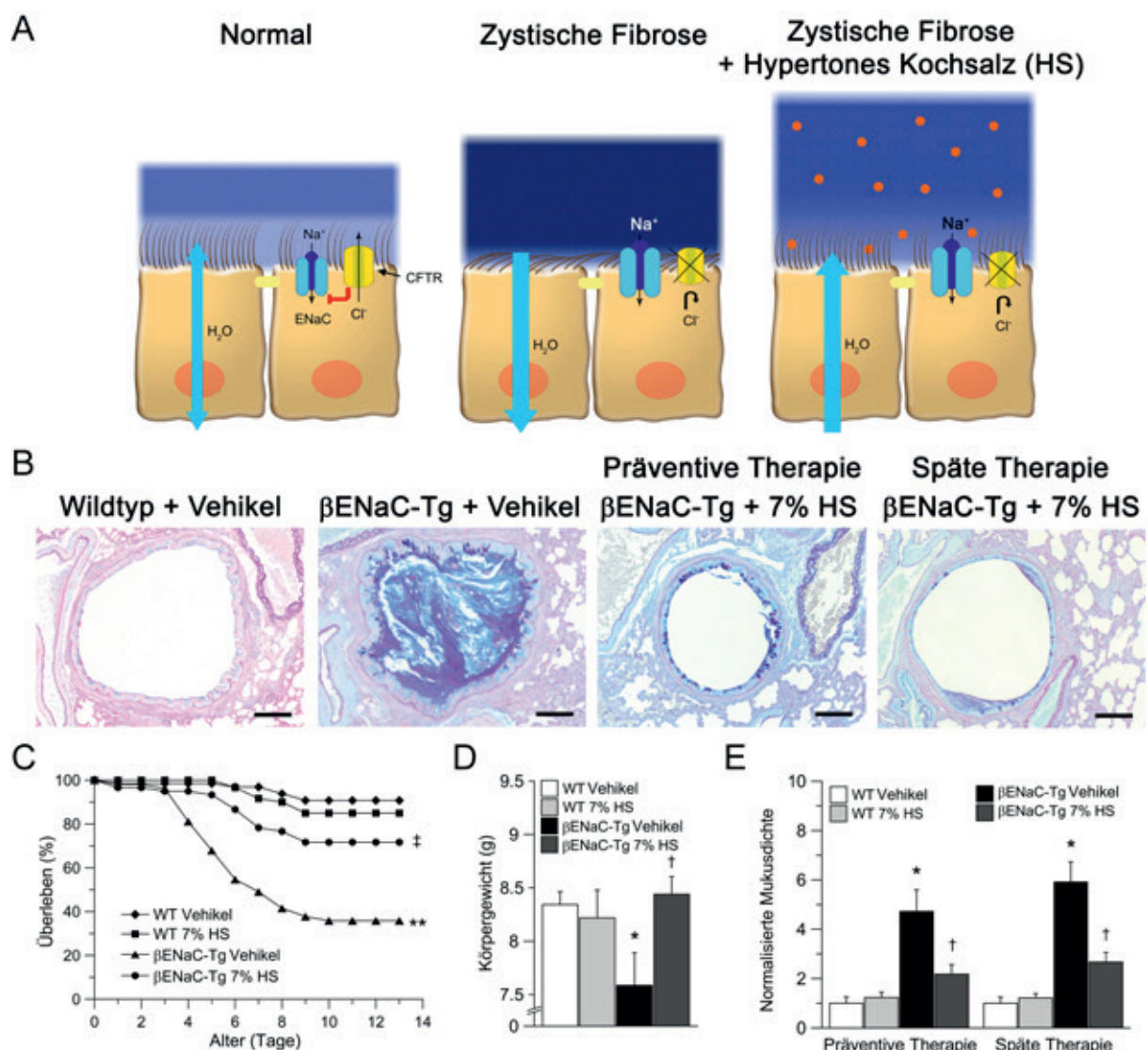


Abbildung 2: Austrocknung der Atemwegsoberflächen führt bei Patienten mit Zystischer Fibrose (CF) zur Bildung von zähem Schleim, welcher die Atemwege verstopft. In einem Mausmodell mit CF-ähnlicher Lungenerkrankung konnte gezeigt werden, dass eine präventive Verbesserung der Befeuchtung mit hypertoner Kochsalzlösung eine effektive schleimlösende Therapie darstellt. Hierdurch konnte die Obstruktion der Atemwege deutlich reduziert und das Überleben und die Gedeihstörung im CF-Mausmodell signifikant verbessert werden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Mukusobstruktion im Mausmodell auch bei chronisch-fortgeschrittener Lungenerkrankung mit hypertoner Kochsalzlösung effektiv behandelt werden kann. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine Therapie mit inhalativer hypertoner Kochsalzlösung ein hohes Potential für eine präventive Therapie der Mukusobstruktion der Atemwege bei jungen CF-Patienten hat. Darüber hinaus könnten auch Patienten mit anderen chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, wie z.B. COPD, von der schleimlösenden Wirkung der hypertonen Kochsalzlösung profitieren (Quelle: Graeber SY, Zhou-Suckow Z, Schatterny J, Hirtz S, Boucher RC, Mall MA. Hypertonic saline is effective in the prevention and treatment of mucus obstruction, but not airway inflammation, in mice with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 49:410-417).

Forschungshighlight 2:

Die Mukoviszidose wird durch Mutationen im CFTR-Gen ausgelöst. Die Hälfte aller CF-Patienten ist homozygot für die häufigste Mutation F508del. Bei der F508del-CFTR-Mutante sind intrazelluläre Reifung und Transport zur Apikalmembran der Epithelzelle gestört, so dass F508del-CFTR unmittelbar nach der Synthese abgebaut wird. Bei einer Minderheit F508del-homozygoter Patienten wird jedoch ein Teil des F508del-CFTR-Proteins regelrecht prozessiert und ist funktionell aktiv. Die Restfunktion ist zwar gering, aber geht mit einem klinisch milderen Verlauf der Mukoviszidose einher.

In einer genomweiten Assoziationsstudie hatte 2011 das North American Cystic Fibrosis Modifier Consortium nachgewiesen, dass in der Region 11p13 auf dem Chromosom 11 mindestens ein Gen lokalisiert ist, dessen Varianten den Verlauf der Mukoviszidose signifikant beeinflussen. DZL-Forscher haben nun herausgefunden, dass es sich bei diesem Modulator um genetische Varianten am Genlocus des Transkriptionsfaktors EHF (ETS-homologer Faktor) handelt, der Biosynthese, Reifung und intrazellulären Transport von F508del CFTR steuert (Stanke et al., 2013). In Abbildung (a) sind die komplexen Transportwege des funktionellen F508del CFTRs vom endoplasmatischen Retikulum (ER) bis hin zur Apikalmembran (AM) mit grü-

nen Pfeilen dargestellt. Die Abbaupfade von F508del-CFTR sind in Abbildung 3(a) in orange dargestellt. Bei F508del-CFTR homozygoten Genträgern von mindestens einem häufigen EHF-Allel waren die Abbaupfade von CFTR im epithelialen Gewebe aktiviert (orange), und es ließ sich keine CFTR-vermittelte Chloridsekretion nachweisen. Bei F508del-CFTR-homozygoten Genträgern von zwei seltenen EHF-Allelen war hingegen F508del-CFTR-vermittelte Chloridsekretion vorhanden und das genetische Programm für Reifung und Transport von CFTR (in grün) aktiviert. In Abbildung (b) bis (j) sind die von EHF unterschiedlich regulierten Gene, die bei Biosynthese, Reifung und Transport von F508del-CFTR eine Rolle spielen, dargestellt. Mit dieser Studie haben wir einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der CF-Phänotypen geleistet.

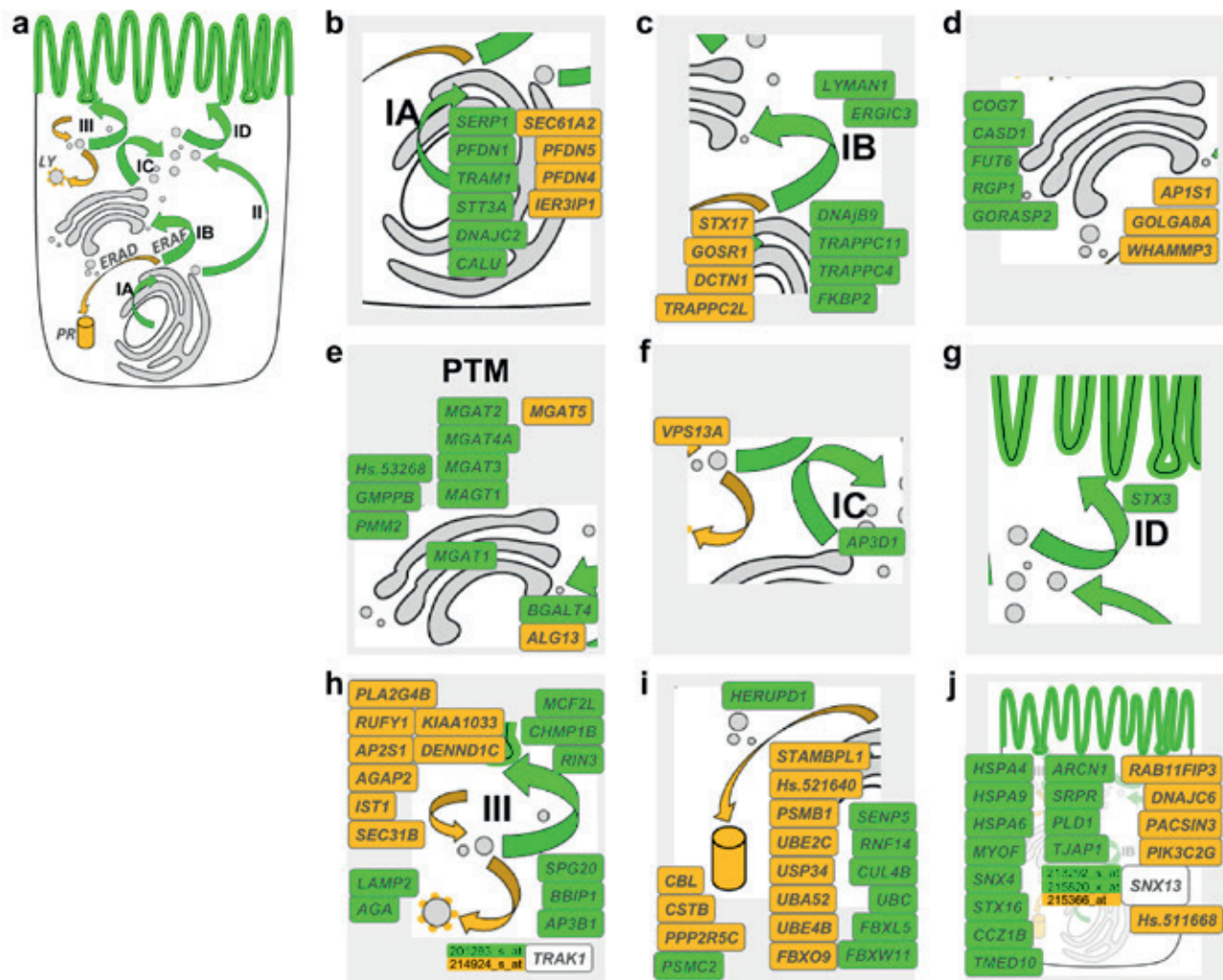


Abbildung 3: EHF-abhängige Genregulation in Relation zu F508del-CFTR-Biosynthese, Transport und posttranslationaler Modifikation. a: Biosynthese von F508del CFTR: F508del wird von den Ribosomen am ER synthetisiert, in die Lipidmembran eingebaut (IA), gefaltet (ER-associated folding pathway=ERAF) und schrittweise vom ER über ERGIC (endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment, IB) zum Golgi-Apparat transportiert. Nachdem F508del-CFTR am Golgi-Apparat sein reifes Glykosylierungsmuster erhalten hat (PTM), wird das komplex glykosylierte Protein zu seinem Bestimmungsort in subapikalen Vesikeln (IC) und zur Apikalmembran transloziert (ID). Daneben gibt es ein alternatives Trafficking von F508del CFTR, das die Stationen des ERGIC und Golgi Apparats auslöst (II). Abbau von F508del-CFTR: Entweder wird das Protein unmittelbar nach Synthese über den ER-assoziierten Weg (ERAD) im Proteasom (PR) abgebaut, oder aber das in endosomalen Vesikeln lokalisierte komplex glykosylierte F508del-CFTR-Protein (III) wird über Fusion mit Lysosomen (LY) abgebaut. b bis j: Das Netzwerk der von EHF für die Biosynthese, Reifung, Funktion und Abbau von F508del-CFTR-gesteuerten Gene mit unbekannter (j) oder bekannter subzellulärer Lokalisation ist in den Abbildungen (b) bis (i) aufgelistet. Im Epithelgewebe von F508del-homozygoten CF-Patienten wurde eine Assoziation zwischen EHF-Genotyp und dem Expressionsmuster des EHF-Netzwerks beobachtet. Bei Trägern von zwei seltenen EHF-Allelen werden Gene aktiviert, die die Reifung von F508del-CFTR und seinen Transport zur Apikalmembran fördern (in grün markiert). Bei Trägern von mindestens einem häufigen EHF-Allel werden Gene aktiviert, die den Abbau von F508del-CFTR fördern (in orange dargestellt).

(Abb. aus: Stanke F, van Barneveld A, Hedtfeld S, Wöfl S, Becker T, Tümmler B. The CF-modifying gene EHF promotes p.Phe508del-CFTR residual function by altering protein glycosylation and trafficking in epithelial cells. *Eur J Hum Genet.* 2013 Oct 9. doi: 10.1038/ejhg.2013.209.)

Forschungshighlight 3:

Die Herausbildung eines Emphysems kennzeichnet die Lungenerkrankung bei Patienten mit CF. In Vorarbeiten konnte in einem Mausmodell für die CF-Lungenerkrankung (der β ENaC-transgenen Maus) mit Hilfe der Volumen-Computertomographie gezeigt werden, dass neben der typischen Schleimverlegungen der Atemwege auch eine Zerstörung des Lungenparenchyms in Form eines Emphysems auftritt (Wielpütz MO et al. Eur Respir J 2011). Im Hinblick auf die Übertragbarkeit dieser Forschungsergebnisse aus dem Mausmodell auf Patienten mit CF konnte nun gezeigt werden, dass auch bei CF-Patienten im chronischen Krankheitsstadium ein Lungenemphysem auftritt. Hierzu wurden die Lungen von CF-Patienten mit Hilfe von hochaufgelösten Computertomographien mittels einer selbstentwickelten Software analysiert und die Dichtewerte (Hounsfield Einheiten) der Lungen mit Gesunden verglichen. Lungenanteile, die ein Emphysem aufweisen,

sind in der Abbildung (A) gelb dargestellt. Bei einem Großteil der CF-Patienten war im Jugendalter bereits ein Emphysem nachweisbar. Das Vorliegen eines Emphysems ging mit einer schlechteren Lungenfunktion einher. Die Abbildung (B) zeigt den relativen Anteil des Emphysems am gesamten Lungenvolumen (Emphyseminde, EI) – in Abhängigkeit vom Alter – für CF-Patienten und Gesunde. Software zur Emphysemquantifizierung steht mittlerweile für den klinischen Routineeinsatz zur Verfügung. Diese neuen Einblicke in die Pathophysiologie der CF-Lungenerkrankung können für die Überwachung der Lungenerkrankung und darauf abgestimmte Therapieansätze genutzt werden. (Abb. modifiziert von: Wielpütz MO, Weinheimer O, Eichinger M, Wiebel M, Biederer J, Kauczor HU, Heussel CP, Mall MA, Puderbach M. Pulmonary emphysema in cystic fibrosis detected by densitometry on chest multidetector computed tomography. PLOS One 2013; 8: e73142.)

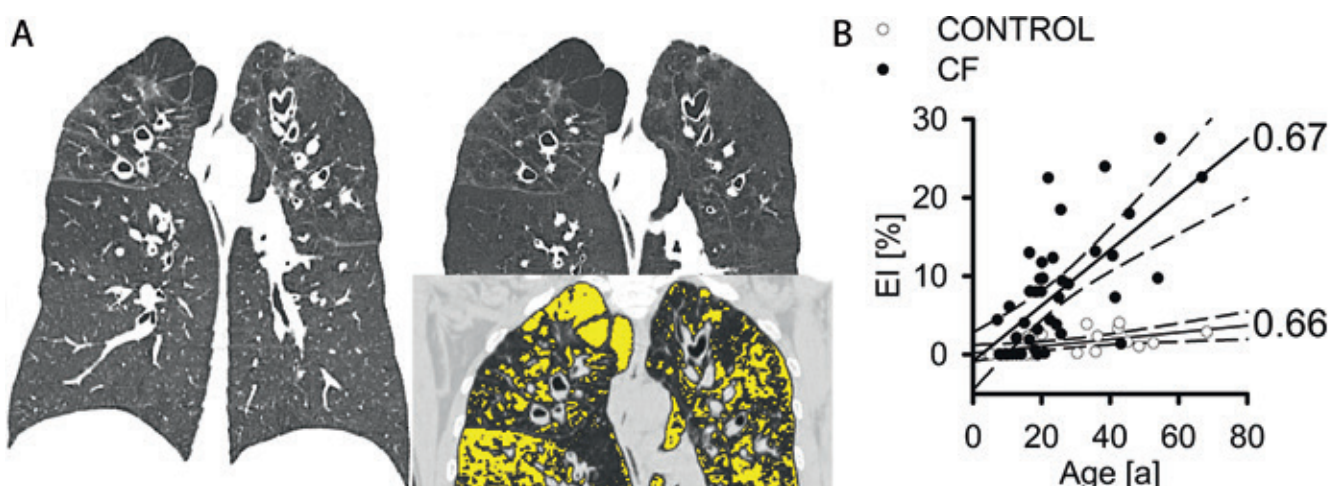


Abbildung 4: Die Herausbildung eines Emphysems kennzeichnet die Lungenerkrankung bei Patienten mit CF. Lungenanteile, die ein Emphysem aufweisen, sind in der Abbildung (A) gelb dargestellt. Die Abbildung (B) zeigt den relativen Anteil des Emphysems am gesamten Lungenvolumen (Emphyseminde, EI) – in Abhängigkeit vom Alter – für CF-Patienten und Gesunde.

(Abb. modifiziert von: Wielpütz MO, Weinheimer O, Eichinger M, Wiebel M, Biederer J, Kauczor HU, Heussel CP, Mall MA, Puderbach M. Pulmonary emphysema in cystic fibrosis detected by densitometry on chest multidetector computed tomography. PLOS One 2013; 8: e73142.)

Forschungshighlight 4:

Chronische Atemwegsinfektionen mit dem Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* bestimmen den Krankheitsverlauf bei den meisten Patienten mit Mukoviszidose (CF). Der ursprünglich erworbene *P. aeruginosa*-Klon passt sich an die Lebensbedingungen in der CF-Lunge an und überlebt über viele Jahre. DZL-Forschern (Klockgether et al., 2013) bot sich die Möglichkeit, die Mikroevolution von *P. aeruginosa* in den CF-Atemwegen von zwei nicht miteinander verwandten Patienten zu vergleichen, die innerhalb eines Monats aus derselben Quelle mit demselben *P. aeruginosa*-Klon kolonisiert worden waren. Während sich nicht-verwandte *P. aeruginosa*-Stämme in ihren Genomen an ca. 50000 Positionen voneinander unterscheiden, wurden zwei Jahre nach dem nosokomialen Erwerb weniger als zehn genomische Differenzen zwischen den *P. aeruginosa*-Isolaten der beiden Patienten festgestellt. Die

Bakterienisolate aus den beiden CF-Lungen unterschieden sich aber dramatisch in ihrer globalen Genexpression, im Stoffwechselprofil und in ihrer Fähigkeit, Biofilme zu bilden und an CF Mukus zu binden. Die Isolate von einem der Patienten wurden effizient von Leukozyten vernichtet, während die *Pseudomonas*-bakterien des anderen Patienten in den Leukozyten wachsen und sich vermehren konnten. Die Deletion in einem Schlüsselgen hatte ein wenig pathogenes Bakterium in ein hochvirulentes intrazelluläres Pathogen transformiert. Glücklicherweise ließ sich dieser Stamm mit einer passgenauen Antibiotikatherapie eliminieren. Dieser Fall zeigt exemplarisch, dass wenige oder nur eine einzige Mutation im Bakteriengenom ausreichen, um komplexe bakterielle Phänotypen in der CF-Lunge zu generieren.

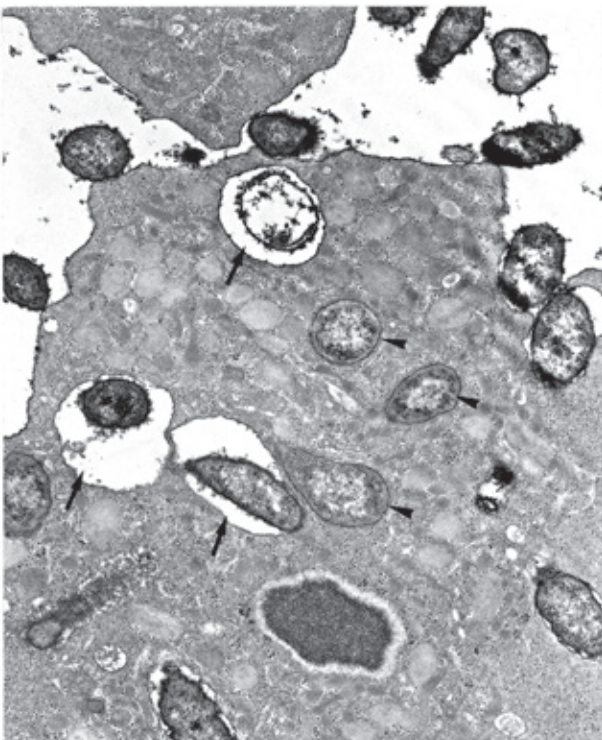


Abbildung 5: Phagozytostest mit TBCF10839 Bakterien (10^8 cfu ml^{-1} , 10^7 PMN ml^{-1} , $t=2$ min; Vergrößerung 14 000 \times). Extrazelluläre Bakterien sind von einer Matrix umgeben, die sich mit Rutheniumrot anfärben lässt. Innerhalb der Leukozyten befinden sich Bakterien sowohl im Zytosol (Pfeilspitzen) als auch in Phagolysosomen (Pfeile).

weiter nächste Seite ►

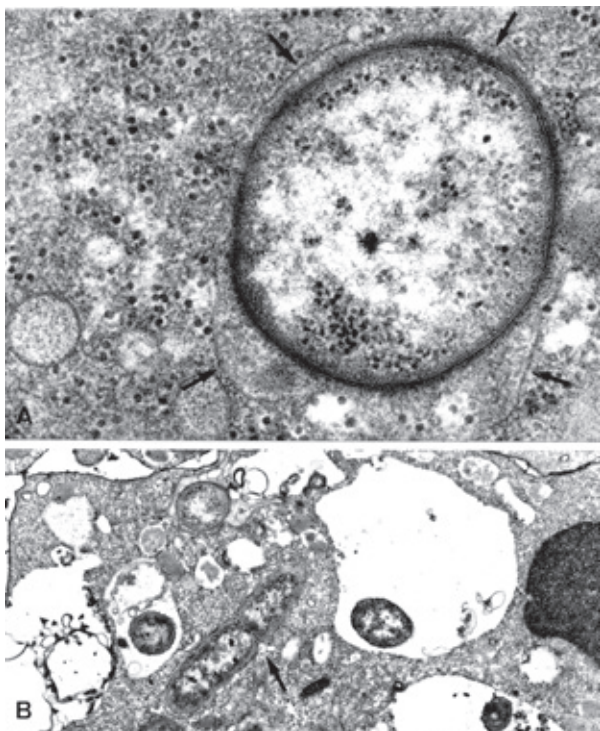


Abbildung 6A und 6B: Phagozytostest mit TBCF10839 Bakterien (10^8 cfu ml⁻¹, 10^7 PMN ml⁻¹). A. Abbau der phagolysosomalen Membran des Leukozyten (Pfeile). Die Doppelmembran der Bakterien ist intakt ($t=5$ min; Vergrößerung 48 000 \times). B. Teilung von einem TBCF10839 Bakterium (Pfeil) in einem devitalisierten Leukozyten ($t=120$ min; Vergrößerung 10 000 \times).

(Quelle: Klockgether J, Miethke N, Kubesch P, Bohn YS, Brockhausen I, Cramer N, Eberl L, Greipel J, Herrmann C, Herrmann S, Horatzek S, Lingner M, Luciano L, Salunkhe P, Schomburg D, Wehsling M, Wiehlmann L, Davenport CF, Tümmler B. Intracolon diversity of the *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis airway isolates TBCF10839 and TBCF121838: distinct signatures of transcriptome, proteome, metabolome, adherence and pathogenicity despite an almost identical genome sequence. *Environ Microbiol* 2013; 15: 191-210.)

Anzahl der Publikationen der DZL-Wissenschaftler im Jahr 2013 – Disease Area „Zystische Fibrose“: 22

Ausgewählte Publikationen 2013

1. Davenport CF, Tümmler B. Advances in computational analysis of metagenome sequences. *Environmental Microbiology* 2013; 15: 1-5.
2. Graeber SY, Zhou-Suckow Z, Schatterny J, Hirtz S, Boucher RC, Mall MA. Hypertonic saline is effective in the prevention and treatment of mucus obstruction, but not airway inflammation, in mice with chronic obstructive lung disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2013; 49: 410-417.
3. Klockgether J, Miethke N, Kubesch P, Bohn YS, Brockhausen I, Cramer N, Eberl L, Greipel J, Herrmann C, Herrmann S, Horatzek S, Lingner M, Luciano L, Salunkhe P, Schomburg D, Wehsling M, Wiehlmann L, Davenport CF, Tümmler B. Intracolon diversity of the *pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis airway isolates tbcf10839 and tbcf121838: Distinct signatures of transcriptome, proteome, metabolome, adherence and pathogenicity despite an almost identical genome sequence. *Environmental Microbiology* 2013; 15: 191-210.
4. Stanke F, van Barneveld A, Hedtfeld S, Wolf S, Becker T, Tümmler B. The cf-modifying gene ehf promotes p.Phe508del-cftr residual function by altering protein glycosylation and trafficking in epithelial cells. *European Journal of Human Genetics: EJHG* 2014; 22: 660-666.
5. Wielputz MO, Weinheimer O, Eichinger M, Wiebel M, Biederer J, Kauczor HU, Heussel CP, Mall MA, Puderbach M. Pulmonary emphysema in cystic fibrosis detected by densitometry on chest multidetector computed tomography. *PloS One* 2013; 8: e73142.

Pneumonie und akutes Lungenversagen

Disease Area-Koordinatoren

Beteiligte DZL-Partnerstandorte

Anzahl beteiligter DZL-PIs

Prof. Dr. Jürgen Lohmeyer (UGMLC),
Prof. Dr. Tobias Welte (BREATH)
ARCN, BREATH, CPC-M, TLRC, UGMLC
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 unterstreichen eine inakzeptabel hohe Mortalitätsrate und das Fehlen einer Therapiemöglichkeit für die verheerendste aller Lungeninfektionen, das akute respiratorische Syndrom (ARDS), 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 die entzündliche Infiltrierung zugrunde liegen, aufzuklären. Ziel ist es, präzise Interventionsmöglichkeiten zu finden, mit denen akute Lungenschädigungen durch Pneumonie und ARDS abgemildert werden können.

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.

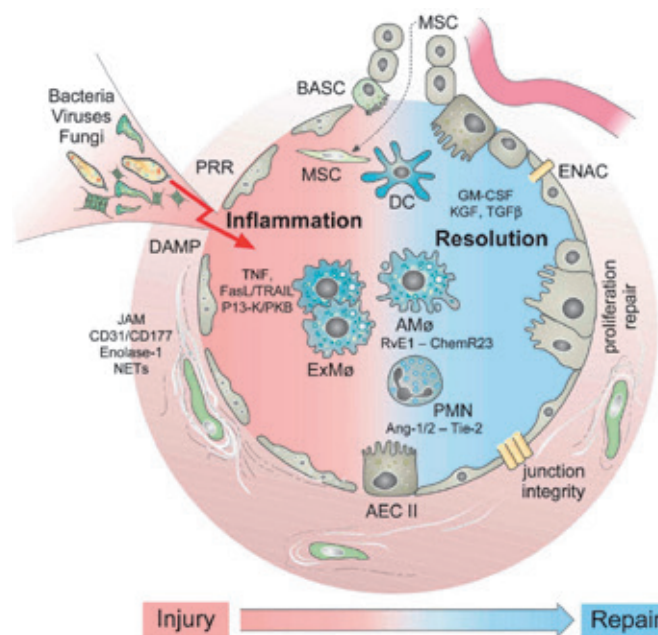


Abbildung 1: Zentrale Signalwege von Entzündungen, Entzündungshemmung und Reparatur bei Pneumonie und akutem Lungenversagen

(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, junctionalen Adhäsionsmoleküle; NETs - neutrophil extracellular traps, extrazelluläre Netze bei Neutrophilen; KGF - keratinocyte growth factor, Keratinozytenwachstumsfaktor; MSC - mesenchymal stem cell, mesenchymale Stammzellen; PI3K - Phosphatidylinositol-3 Kinase; PKB - Proteinkinase B; PMN - neutrophils; PRR - pattern recognition receptors, Mustererkennungsrezeptoren; 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 2013 – Pneumonie und akutes Lungenversagen

Ziel 1 – Pulmonale Sensoren für Erreger und Entzündungsprozesse

- Grundlagenforschung
 - Charakterisierung pulmonaler Mustererkennungsmoleküle für Erreger/ Wirtsliganden
 - Identifizierung von ‚Immune Escape‘-Strategien pulmonaler Pathogene
 - Evaluierung der Rolle von ‚Brush cells‘ als Sensoren mikrobieller Erreger im Bronchialbaum
- Translationale Forschungskonzepte
 - Charakterisierung der pulmonalen Wirtsabwehr von WT- (Wildtyp) und CLR- (C-type lectin receptors) defizienten Mäusen bei fokaler Pneumonie
 - Präklinische Evaluation weiterer pulmonaler Mustererkennungsmoleküle als potentielle Zielstrukturen für therapeutische Interventionen
 - Nutzung von PRR (Pattern-Recognition Receptors=Mustererkennungs-Rezeptoren) auf dendritischen Zellen zur gezielten Immunmodulation
- Klinisches Forschungsprogramm
 - Erstellung von BAL-Entzündungsprofilen bei Pneumonie/ARDS Patientenkohorten

Ziel 2 – Angeborene pulmonale Immunantwort

- Grundlagenforschung
 - Analyse von erregerspezifischen pulmonalen Rekrutierungspfaden für Entzündungszellen bei Pneumonie/ARDS
 - Analyse von konditionalen Mausmutanten für Lungenzelltyp-spezifisches Gen-Targeting
- Translationale Forschungskonzepte
 - Etablierung der lungenspezifischen transienten Überexpression Makrophagen-relevanter Chemokine in der Maus
 - Analyse der Effektorzellfunktion residenter Makrophagen in An- und Abwesenheit pulmonal überexprimierter Zytokine
- Klinisches Forschungsprogramm
 - Evaluierung von molekularen Entzündungs-Signaturen zur Steuerung einer individualisierten Pneumonie-/ARDS-Therapie

Ziel 3 – Entzündungsauflösung, Protektion/Regeneration der pulmonalen Schranke

- Grundlagenforschung
 - Untersuchung der Beeinflussung der pulmonalen Entzündungsabläufe durch lokale Hypoxie, endokrine Signale und der Aktivität des Ionen transports
 - Etablierung von Interventionsstrategien zur Wiederherstellung inflammatorisch geschädigter Ionen transporte/Zellverbindungsstrukturen der endo/epithelialen Barriere
- Translationale Forschungskonzepte
 - Analyse der anti-inflammatorischen, entzündungsauflösenden und Alveolarreparaturvermittelnden Kapazität mesenchymaler Stammzellen
 - Charakterisierung pulmonaler DC Subsets in der Pneumokokken-Pneumonie der Maus
 - Aufreinigung und molekulargenetische Charakterisierung der DC Subsets hinsichtlich inflammatorischer Kandidatengene mit Relevanz für pulmonale Schrankenstörung im Verlauf der Pneumokokken-Pneumonie
 - Überprüfung der pathogenetischen Relevanz identifizierter Kandidatenmoleküle mittels Knockout- und Inhibitorexperimenten im Modell der S.pneumoniae-induzierten Lungenschädigung der Maus
- 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)
- Evaluation Pneumokokkenprotein-basierter Immunisierung im Pneumokokken-Kolonisations-Invasions-Modell

Forschungshighlights 2013 – Pneumonie und akutes Lungenversagen

Forschungshighlight 1:

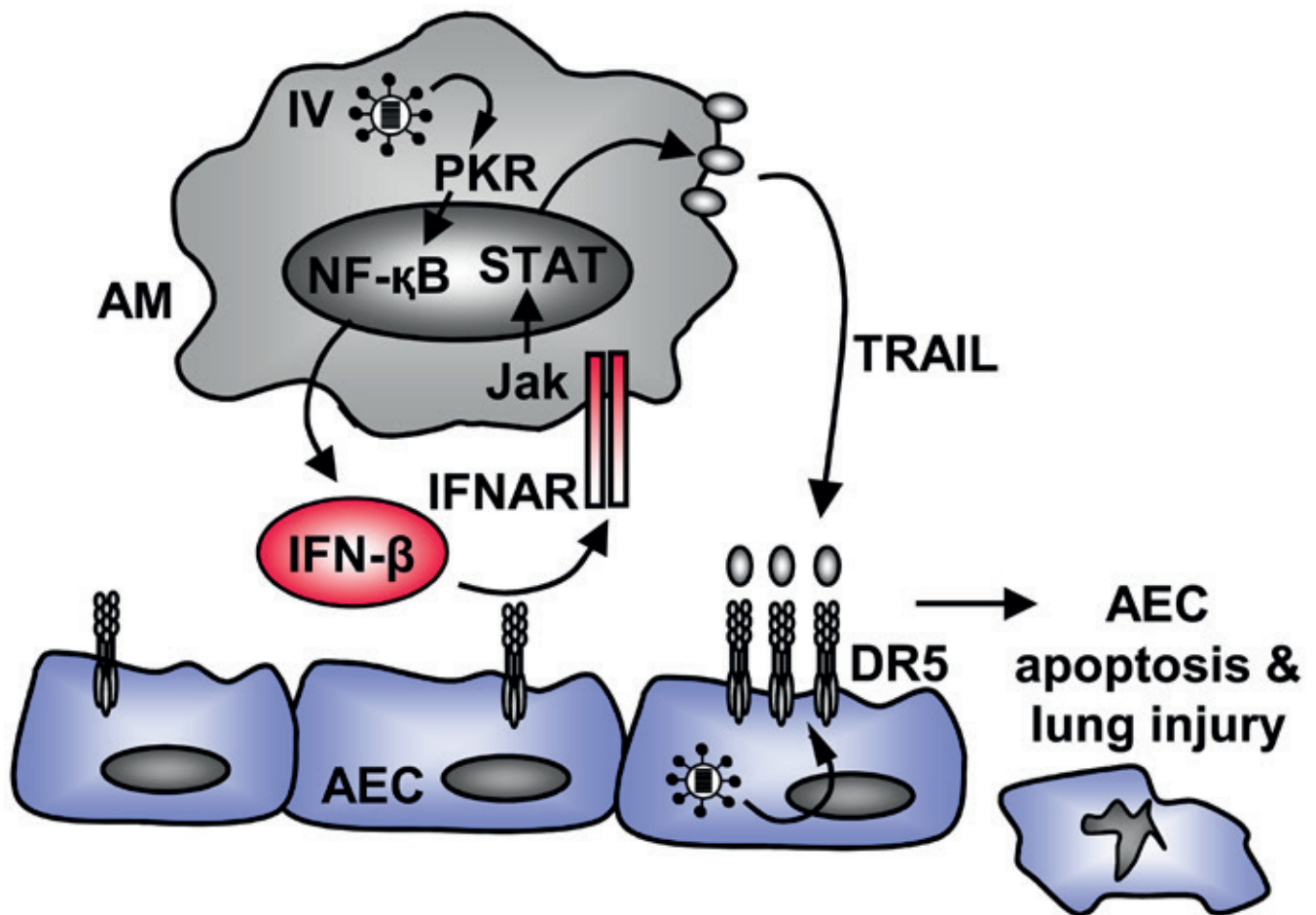
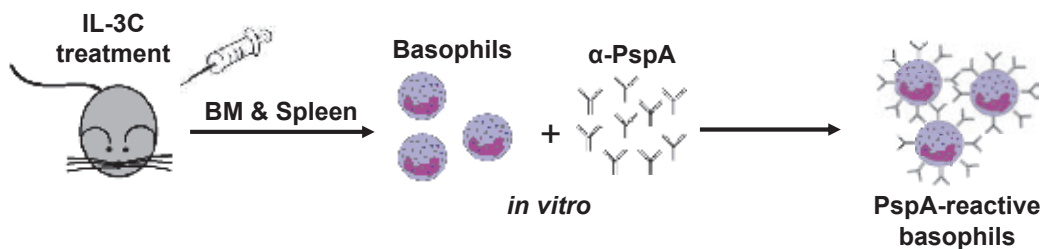


Abbildung 2: In Makrophagen exprimiertes IFN- β (Beta-Interferon) vermittelt die apoptotische Schädigung des Alveolarepithels bei schwerer Influenzavirus-Pneumonie. Modell des IFN- β -abhängigen pro-apoptischen Alveolarmakrophagen (AM)-Alveolarepithelzell (AEZ) „cross-talk“ beim Influenzavirus (IV)-induzierten Lungenschaden. IFN- β wird von IV-infizierten AM PKR- und NF- κ B-abhängig freigesetzt und induziert die Expression und Freisetzung von TRAIL aus AM über autokrine IFNAR Aktivierung. Von AM-exprimiertes TRAIL induziert AEZ Apoptose über den konstitutiv epithelial exprimierten und unter IV-Infektion hochregulierten Rezeptor DR5. Über diesen Signalweg trägt IFN- β signifikant zum alveolarepithelialen Schaden in der schweren IV Pneumonie bei.

AEC – alveolar epithelial cell, Alveolarepithelzelle; AM – alveolar macrophage, Alveolarmakrophage; IFNAR – Interferon- α/β Rezeptor; IFN- β – Interferon β ; IV – Influenza virus; JAK – Janus Kinase; PKR – Proteinkinase R; STAT – Signal Transducer and Activator of Transcription; TRAIL – TNF-related apoptosis inducing ligand (Abb. aus: Högner K, Wolff T, Pleschka S, Plog S, Gruber AD, et al. (2013) Macrophage-expressed IFN- β Contributes to Apoptotic Alveolar Epithelial Cell Injury in Severe Influenza Virus Pneumonia. *PLoS Pathog* 9(2): e1003188. doi:10.1371/journal.ppat.1003188)

Forschungshighlight 2:

1. Activation of IL-3C elicited basophils



2. Adoptive transfer of PspA-reactive basophils into PspA immunized mice

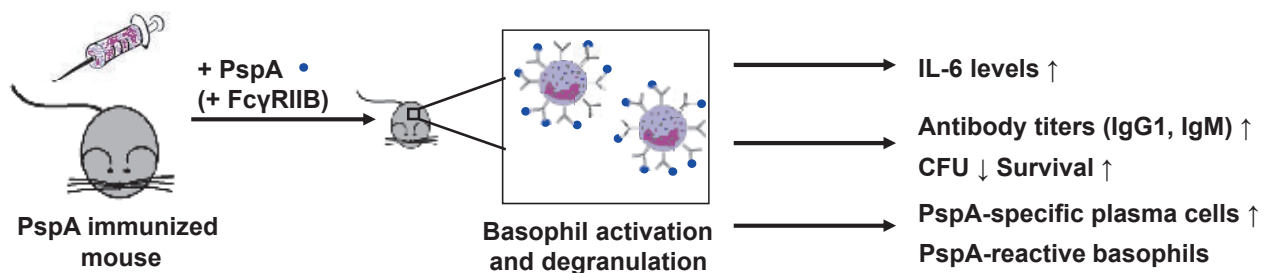


Abbildung 3: Basophilen-Expansion schützt bei Mäusen vor invasiver Pneumokokken-Erkrankung. Mäuse, die mit IL-3, welches den Basophilen-Pool expandiert, vorbehandelt wurden sowie Mäuse, die eine Basophilen-Transfusion erhielten, zeigten signifikant höhere PspA-spezifische Antikörper-Titer nach Immunisierung mit dem Pneumokokken-spezifischen Oberflächenprotein PspA. Eine einzelne Transfusion FACS-sortierter Basophiler in Mäuse vor der zweiten Immunisierung mit PspA schützte die Tiere vor einer tödlichen Pneumokokken-Infektion. Die gleichzeitige Blockade des inhibitorischen Fc-Rezeptors FcγRIIB auf den transfundierten Basophilen mit inhibitorischen blockierenden Antikörpern führte zu einer weiteren Steigerung des protektiven Effektes. Dies ist die erste Studie, die zeigt, dass eine einzelne Transfusion von Basophilen ausreicht, um die Gedächtnisantwort des Wirtes auf Protein-basierte Vakzinen gegen Pneumokokken-Protein-Antigene zu boostern und hierdurch in Mäusen den Schutz gegenüber einer tödlichen Pneumokokken-Infektion signifikant zu steigern.

FACS=Fluorescence-activated cell sorting; Fc-Rezeptor=fragment crystallizable receptor; IL=Interleukin; PspA=Pneumococcal Surface Protein A

(Quelle: Bischof A, Brumshagen C, Ding N, Korchhof G, Briles DE, Gessner JE, Welte T, Mack M, Maus UA. Basophil expansion protects against invasive pneumococcal disease in mice. *J Infect Dis*, 2014 epub ahead of print.)

Forschungshighlight 3:

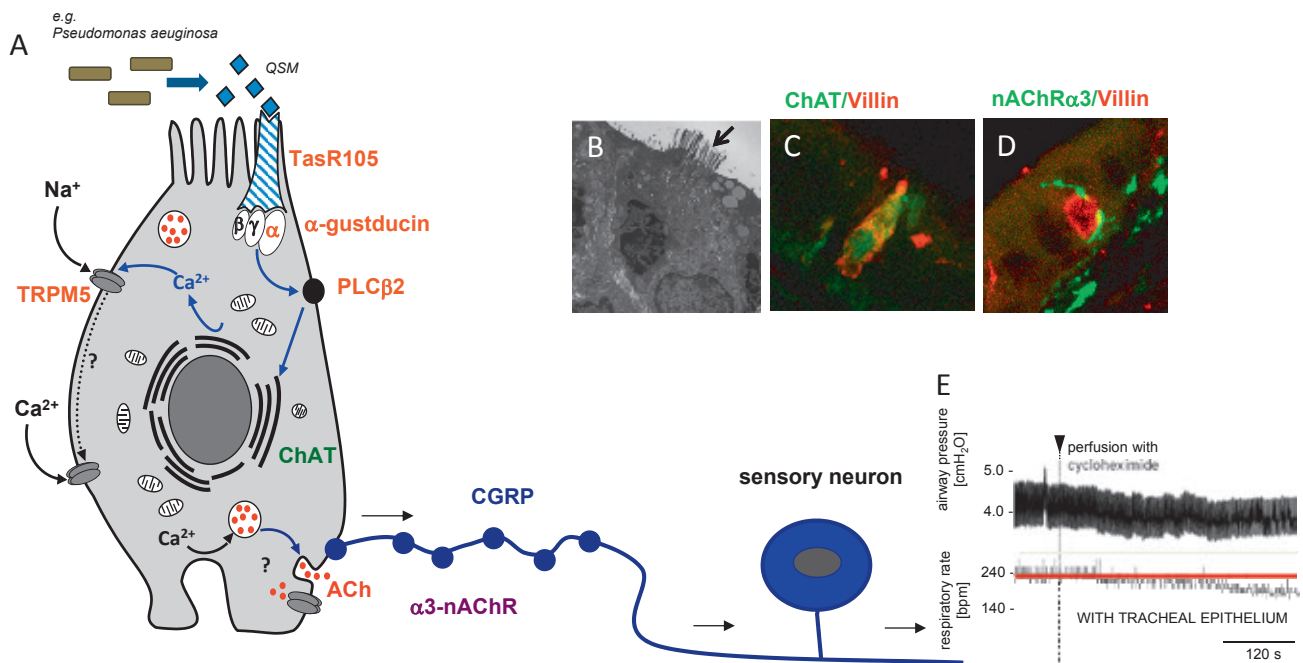


Abbildung 4: Spezialisierte Epithelzellen überprüfen die chemische Zusammensetzung und dienen als „Wächter“ der Atemwege. Aufgrund ihres typischen Mikrovilli-Büscheles (B, Pfeil) mit dem Strukturprotein Villin (C, D) wird dieser Zelltyp „Bürstenzelle“ genannt. Sie exprimieren Geschmacksrezeptoren (TasR) und die Mitglieder der kanonischen Geschmackstransduktionskaskade alpha (α)-Gustducin, Phospholipase C beta 2 (PLCβ2) und Transient Receptor Potential Ion Channel Member 5 (TRPM5). Bürstenzellen synthetisieren über das Enzym Cholin-Azetyltransferase (ChAT) das Signalmolekül Acetylcholin (ACh). Erkennen sie bakterielle bitter schmeckende Substanzen, wie z. B. Cycloheximid und Quorum-Sensing-Moleküle (QSM), setzen sie ACh frei (A, rote Kreise) und aktivieren sensorische peptiderge (CGRP, Calcitonin Gene-Related Peptide, blaue Kreise in A) Nervenendigungen über nikotinische ACh Rezeptoren (nAChRα3, D; Nervenfasern in blau in A). So werden Schutzreflexe, wie Abnahme der Atemfrequenz, eingeleitet, die ein tiefes Eindringen bis in die Lunge hinein vermeiden sollen (E). (Abb. Modifiziert von: Krasteva et al., Proc Natl Acad Sci USA 2011; Krasteva et al., Life Sci 2012; Krasteva and Kummer, Histochem Cell Biol, 2012; Kummer and Krasteva-Christ, Curr Opin Pharmacol, 2014.)

Forschungshighlight 4:

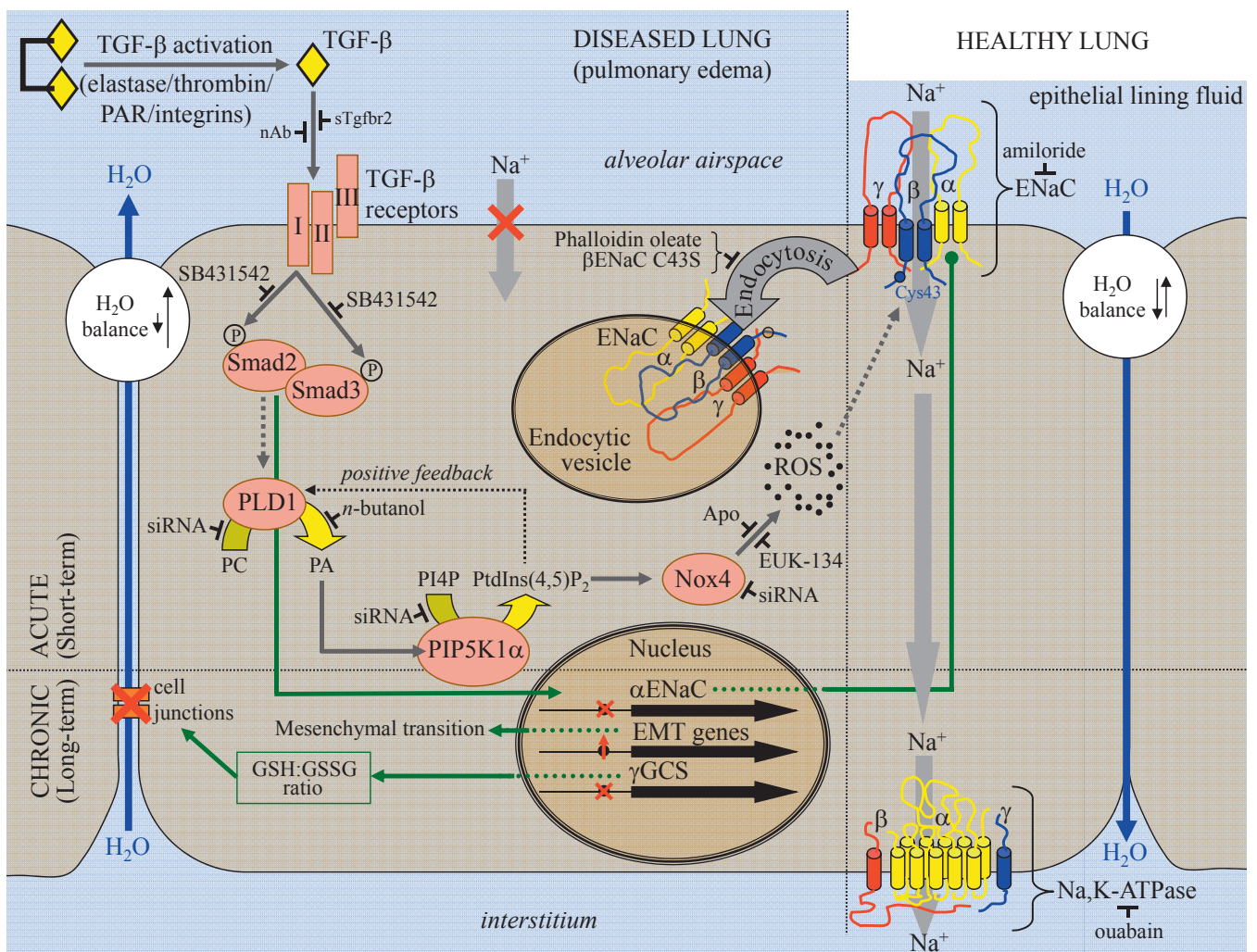


Abbildung 5: TGF- β regelt den Transport von ENaC: Einfluss auf den gestörten alveolären Ionen- und Flüssigkeitstransport beim akuten Lungenschaden. In der gesunden Lunge ist latentes TGF- β inaktiv. Die Na⁺/K⁺-ATPase und ENaC treiben die Na⁺ Absorption, halten Flüssigkeitseinstrom und Reabsorption im Gleichgewicht und das epitheliale Flüssigkeitsvolumen konstant. Beim akuten Lungenversagen mit Aktivierung von latentem TGF- β durch Elastase-, Integrin- oder Protease-aktivierte Rezeptor (PAR)-abhängige Mechanismen wurde ein akuter Effekt von TGF- β auf die alveoläre Flüssigkeits-Reabsorption beobachtet. Es wurde ein neuer Signalweg identifiziert (dunkelgraue Pfeile), über den TGF- β nach Bindung an den Type I TGF- β Rezeptor eine Smad2/3 Phosphorylierung induziert, welche PLD1 aktiviert, das dann PA aus Phosphatidylcholin (PC) generiert. PA aktiviert PIP5K1 α , welches NOX4 aktiviert, möglicherweise durch PtdIns(4,5)P₂-Bildung aus Phosphatidylinositol 4'-Monophosphat (PI4P). Aktiviertes NOX4 generiert ROS, wodurch die Internalisierung von β ENaC ausgelöst wird, welche von Cys43 abhängig ist, und zu einem Verlust der Na⁺-absorbierenden Kapazität der Epithelzelle und einem Wassereinstrom in den Alveolarraum führt und damit das Lungenödem perpetuiert.

(Quelle: Peters DM, Vadasz I, Wujak L, Wygrecka M, Olschewski A, Becker C, Herold S, Papp R, Mayer K, Rummel S, Brandes RP, Günther A, Waldegger S, Eickelberg O, Seeger W, Morty RE. TGF- β directs ENaC trafficking: implications for disturbed alveolar ion and fluid transport in acute lung injury. Proc Natl Acad Sci U S A 2014; 111(3): E374-83.)

Anzahl der Publikationen der DZL-Wissenschaftler im Jahr 2013 – Disease Area „Pneumonie und akutes Lungenversagen“: 35

Ausgewählte Publikationen 2013

1. Bischof A, Brumshagen C, Ding N, Kirchhof G, Briles DE, Gessner JE, Welte T, Mack M, Maus UA. Basophil expansion protects against invasive pneumococcal disease in mice. *J Infect Dis* 2014.
2. Herold S, Hoegner K, Vadasz I, Gessler T, Wilhelm J, Mayer K, Morty RE, Walmrath HD, Seeger W, Lohmeyer J. Inhaled granulocyte/macrophage colony-stimulating factor as treatment of pneumonia-associated acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014; 189: 609-611.
3. Hogner K, Wolff T, Pleschka S, Plog S, Gruber AD, Kalinke U, Walmrath HD, Bodner J, Gattenlohner S, Lewe-Schlosser P, Matrosovich M, Seeger W, Lohmeyer J, Herold S. Macrophage-expressed ifn-beta contributes to apoptotic alveolar epithelial cell injury in severe influenza virus pneumonia. *PLoS Pathogens* 2013; 9: e1003188.
4. Peters DM, Vadasz I, Wujak L, Wygrecka M, Olschewski A, Becker C, Herold S, Papp R, Mayer K, Rummel S, Brandes RP, Gunther A, Waldegger S, Eickelberg O, Seeger W, Morty RE. Tgf-beta directs trafficking of the epithelial sodium channel enac which has implications for ion and fluid transport in acute lung injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014; 111: E374-383.
5. Rotta Detto Loria J, Rohmann K, Droemann D, Kujath P, Rupp J, Goldmann T, Dalhoff K. Haemophilus influenzae infection upregulates the nlrp3 inflammasome and leads to caspase-1-dependent secretion of interleukin-1beta – a possible pathway of exacerbations in copd. *PloS One* 2013; 8: e66818.

Diffuse parenchymale Lungenerkrankung

Disease Area-Koordinatoren

Prof. Dr. Oliver Eickelberg (CPC-M),

Beteiligte DZL-Partnerstandorte

Prof. Dr. Andreas Günther (UGMLC)

Anzahl beteiligter DZL-PIs

BREATH, CPC-M, TLRC, UGMLC

28

Unter dem Begriff diffuse parenchymale Lungenerkrankung (DPLD) werden mehr als 100 unterschiedliche Erkrankungen 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

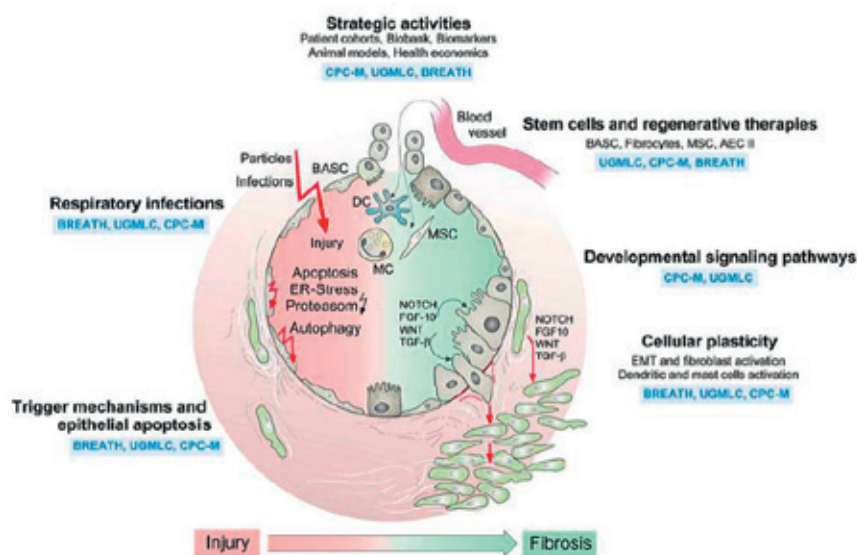


Abbildung 1: Ziele der Disease Area DPLD. Zusätzlich zu den strategischen Aktivitäten, die auf die Etablierung neuer Modelle für Lungenfibrose und den erleichterten Zugang zu fibrotischem Patientematerial ausgerichtet sind, erforscht die Disease Area DPLD die initialen Mechanismen, die die Krankheit auslösen und die maßgeblichen sekundären Ursachen wie Atemwegsinfektionen. Außerdem untersuchen die Wissenschaftler die Rolle der Reaktivierung von Signalwegen aus der Lungenentwicklung, vor allem im Hinblick auf die Bedeutung der zellulären Plastizität für die Entstehung von fibrotischem Gewebe und prüfen insbesondere die therapeutische Möglichkeit von zellbasierten Therapien bei Formen der DPLD. AEC II – alveolar type II cells, alveoläre Typ II Zellen; BASC – bronchioalveolar stem cells, bronchoalveoläre Stammzellen; DC – dendritic cell, dendritische Zelle; EMT – Epithelial-to-mesenchymal transition; FGF – Fibroblast Growth Factor, Fibroblasten-wachstumsfaktor; MC – mast cell, Mastzelle; MSC – mesenchymal stem cell, mesenchymale Stammzelle; TGF – transforming growth factor, transformierender Wachstumsfaktor; WNT – Wingless-type MMTV integration site

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

Ziele im Jahr 2013 – 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
- Aufklärung der subzellulären Verteilung und der Bindungspartner von Hermansky-Pudlak-Syndrom (HPS) Genprodukten
- Identifikation der Rolle der Autophagie und lysosomalen Stresses bei Lungenfibrosen

Ziel 3 - Entwicklungs-Signalwege bei DPLD

- Erstellung und Analyse transgener Tiermodelle mit epitheliale cell-lineage tracing
- Evaluation und Standardisierung von WISP1 (Wnt-inducible signaling protein-1) Bioassays als Biomarker für die Diagnose von DPLD
- 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 Schlüssel molekülen beim Umbau der extrazellulären Matrix bei IPD (Interstitial Pulmonary Disease) und BPD (Broncho-Pulmonaler Dysplasie)
- Definition eines Immunzell-vermittelten therapeutischen Ansatzes zur Abschwächung von Lungenfibrose im Tiermodell
- 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

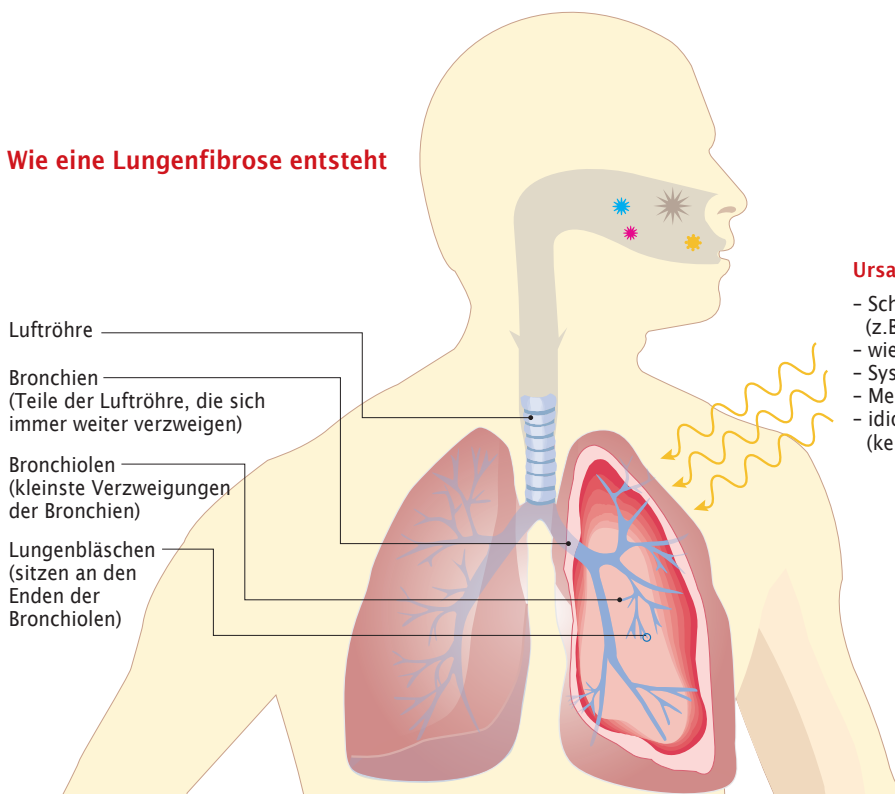
Ziel 6 - Stamm-/Vorläuferzellen und regenerative Therapien bei DPLD

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

Forschungshighlights 2013 – DPLD

Forschungshighlight 1:

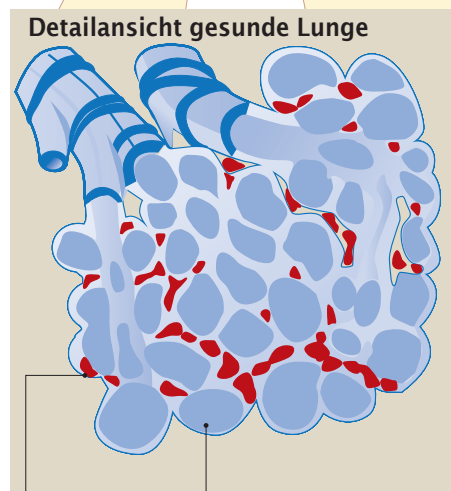
Wie eine Lungenfibrose entsteht



- Lufttröhre
- Bronchien
(Teile der Lufttröhre, die sich immer weiter verzweigen)
- Bronchiolen
(kleinste Verzweigungen der Bronchien)
- Lungenbläschen
(sitzen an den Enden der Bronchiolen)

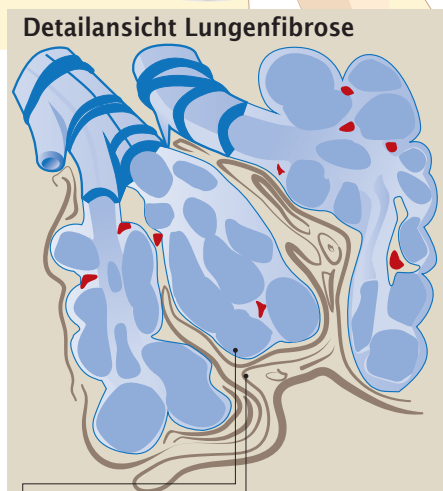
Ursachen

- Schadstoffe in der Atemluft (z.B. Asbest, Silikatstaub, Schimmel, giftige Gase)
- wiederkehrende und chronische Infektionen
- Systemerkrankungen (z.B. Sarkoidose)
- Medikamente, Strahlen (z.B. Krebsgifte, Bestrahlung)
- idiopathische Lungenfibrose (keine erkennbaren Ursachen)



Detailansicht gesunde Lunge

- Blutgefäße
- Lungenbläschen



Detailansicht Lungenfibrose

- Beschädigte Bronchiolen und Lungenbläschen
- Bindegewebswucherung (Fibrose) zwischen den Lungenbläschen

Krankheit

Ein krankhafter Umbauprozess im Lungengewebe (Remodelling) führt zur vermehrten Bildung von Bindegewebe. Mit den Jahren verhärtet das Gewebe und vernarbt. Das Atmen fällt immer schwerer.

Auswirkungen

- Atemnot
- trockener Reizhusten
- Blaufärbung der Lippen
- Verdickung der Fingerendglieder
- Kraftlosigkeit, Müdigkeit und Leistungsminderung

Quelle: AtemWeg – Stiftung zur Erforschung von Lungenerkrankungen

Abbildung 2: Entstehung einer Lungenfibrose

Klinische Entwicklungen in der Disease Area DPLD. Um langfristig eine bessere Behandlung von interstitiellen Lungenerkrankungen sicherzustellen, sind DZL-Wissenschaftler an der Initiierung und Durchführung klinischer Studien beteiligt. Im Jahr 2013 wurden die Ergebnisse von zwei randomisierten, placebo-kontrollierten Studien veröffentlicht, die die Wirksamkeit von Endothelin-Rezeptoren-Antagonisten bei Patienten mit einer mild bis moderaten Schwere der idiopathischen Lungenfibrose, darstellen. In einer Studie wurde der Effekt von Ambrisentan (spezifischer Endothelin-Rezeptors Typ-A Antagonist) untersucht. Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde vor Studieneinschluss ein Rechtsherzkatheter durchgeführt, um eine pulmonale Hypertonie (PH) nachzuweisen bzw. auszuschließen. Interessanterweise stellte sich heraus, dass bereits bei dieser mild bis moderat erkrankten IPF-Population 10 Prozent der Patienten eine präkapilläre pulmonale Hypertonie aufwiesen. Die Studie wurde vorzeitig nach einer Zwischenanalyse wegen Ineffektivität der Medikation abgebrochen, da sich ein signifikant ungünstiger Effekt von Ambrisentan auf das Fortschreiten der Erkrankung sowie ungünstige Trends hinsichtlich Hospitalisierung und Mortalität, zeigten. Als Konsequenz aus den Studienergebnissen erhielt Ambrisentan eine Zulassungsbeschränkung auf Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne idiopathische Lungenfibrose. Die Studie verdeutlicht, dass der häufig geübte off-label-use von spezifischen PH-Medikamenten mit Vorsicht zu betrachten ist, da dieser zu unbeabsichtigten negativen Effekten führen kann (Raghu G et al., *Ann Intern Med* 2013). In einer weiteren Studie wurde der Effekt von Macitentan (dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist), auf den Verlauf der idiopathischen Lungenfibrose untersucht. Es zeigte sich insgesamt kein signifikanter Effekt auf die primären und sekundären Endpunkte der Studie. Die MUSIC-Studie war die bisher letzte klinische Therapiestudie, welche den theoretisch zu erwartenden Effekt von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten auf den Verlauf der idiopathischen Lungenfibrose untersuchte (Raghu G. et al., *Eur Respir J* 2013). Dies bedeutet, dass für – nach heutigem Kenntnisstand diagnostizierte – Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten somit keine Therapieoption darstellen.

In der Erforschung der Entstehung und des Verlaufs von interstitiellen Lungenerkrankungen wurde in den letzten

Jahren viel erreicht. Dies hat direkten Einfluss auf die Klassifikation und Behandlungsrichtlinien dieser heterogenen Gruppe von Erkrankungen. So wurde die im Jahr 2002 publizierte Konsensusklassifikation überarbeitet und an den aktuellen Kenntnisstand angepasst. Die vormaligen sieben Unterkategorien der idiopathischen interstitiellen Pneumonien wurden in drei größere Gruppen zusammengefasst, nämlich die > chronisch fibrosierenden Erkrankungen (idiopathische Lungenfibrose und nicht-spezifische interstitielle Pneumonie), > die Raucher-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankungen (respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung und desquamative interstitielle Pneumonie) und > die akut bzw. subakut verlaufenden interstitiellen Lungenerkrankungen (kryptogen organisierende Pneumonie und akute interstitielle Pneumonie). Daneben wurden zahlreiche sehr seltene Entitäten zum Teil erstbeschrieben, wie z. B. die pleuro-parenchymale Fibroelastose oder die bronchozentrische interstitielle Pneumonie (Travis WD et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2013). Weiterhin wurden die diagnostischen und therapeutischen Standards der deutschen Leitlinie für Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose, die die internationale evidenzbasierte Leitlinie auf die Gegebenheiten des deutschen Gesundheitssystems anpasst, unter Berücksichtigung der aktuellsten Fachliteratur aktualisiert (Behr J et al., *Pneumologie* 2013).

Quellen:

- Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 May 7; 158(9): 641-9. PubMed PMID: 23648946.
- Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J, Group MS. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomized controlled MUSIC trial. *Eur Respir J.* 2013 Dec; 42(6): 1622-32. PubMed PMID: 23682110.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Sep 15; 188(6): 733-48. PubMed PMID: 24032382.
- Behr J, Gunther A, Ammenwerth W, Bittmann I, Bonnet R, Buhl R, et al. [German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pneumologie* 2013 Feb; 67(2): 81-111. PubMed PMID: 23325398. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose.

Forschungshighlight 2:

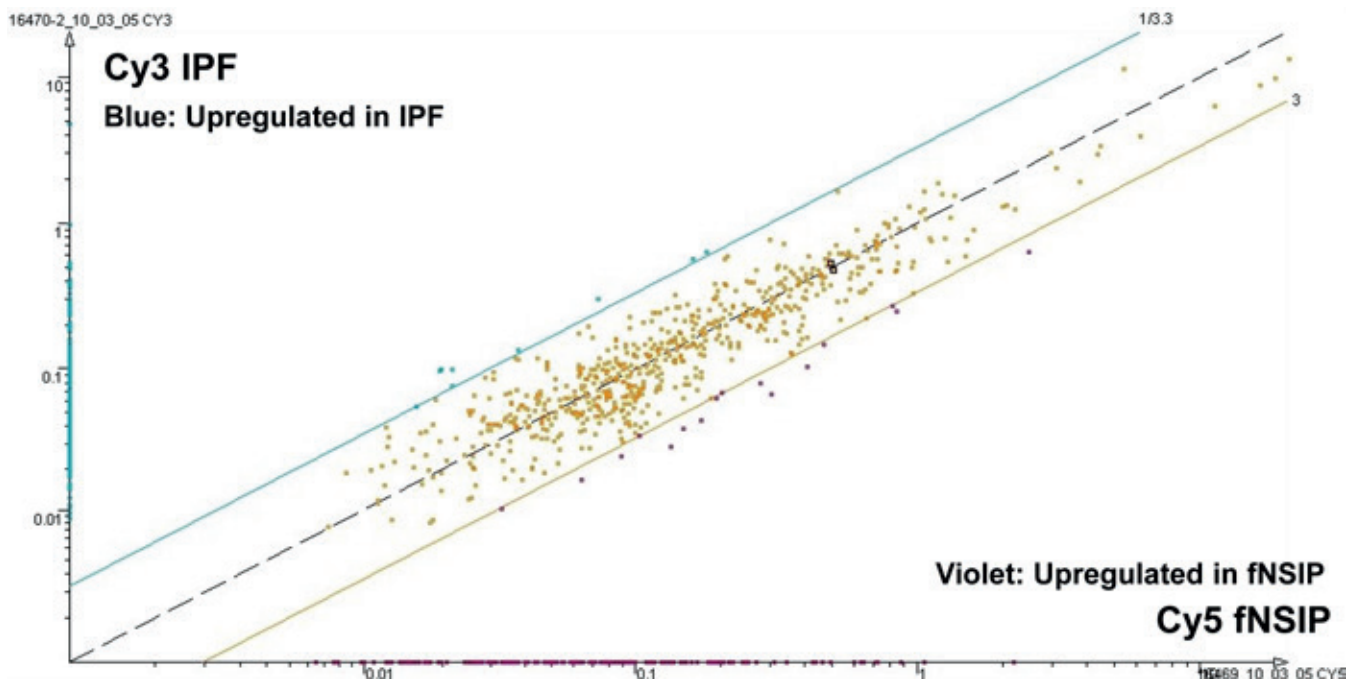
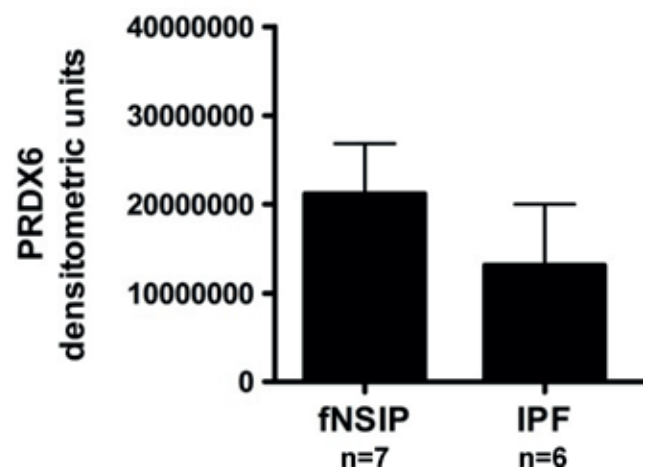


Abbildung 3: Differentialdiagnose bei Patienten mit IPF und nicht-spezifischer interstitieller Pneumonie. Patienten mit IPF und Nicht-Spezifischer Interstitieller Pneumonie (NSIP) werden nach den aktuell gültigen, von DZL-Wissenschaftlern mitgestalteten, internationalen Leitlinien aufgrund der Unterschiede hinsichtlich klinischem, radiologischem und histopathologischem Erscheinungsbild und ihrer Prognose sorgfältig voneinander unterschieden. Dennoch wird in familiären Fällen (etwa 15%) sowohl ein IPF-, wie auch ein NSIP-typisches Bild beobachtet, Übergänge von NSIP zu IPF sind bei der sporadischen IPF beschrieben und histopathologisch finden sich in IPF-Lungen auch immer wieder Areale mit NSIP-typischer Morphologie. Grund genug anzunehmen, dass gerade die fibrosierende Form der NSIP (fNSIP) pathomechanistische Ähnlichkeiten zur IPF aufweist. Aus diesen Gründen wurde durch Wissenschaftler des DZL unter Verwendung der differential in gel electrophoresis (DIGE)-Technik eine Proteomstudie durchgeführt, deren Ziel die Aufdeckung von Gemeinsamkeiten und Unterschieden in der Regulation von Eiweißmolekülen (Proteine) in den Lungen dieser Patienten zum Ziel hatte. Wie der oberen Grafik entnommen werden kann, finden sich in der Tat große Ähnlichkeiten hinsichtlich der

Regulation von Proteinen zwischen IPF und NSIP (alle Punkte zwischen den durchgezogenen Linien). Nur wenige Proteine waren zwischen beiden Erkrankungsbildern differentiell reguliert, unter anderem das Peroxiredoxin 6 (Prdx6), ein Antioxidans, das vor allem von alveolären Typ II-Zellen exprimiert wird und für das in anderen Untersuchungen bereits eine Schutzfunktion des Epithels unter Beweis gestellt wurde. Möglicherweise erklären sich die Unterschiede bzgl. Überlebenszeit und Prognose zwischen fNSIP und IPF in einer leicht verbesserten Schutzfunktion des Alveolarepithels bei der fNSIP.

(Quelle: Korfei M, Henneke I, Markart P, von der Beck D, Ruppert C, Mahavadi P, Klepetko W, Fink L, Meiners S, Krämer O, Seeger W, Vancheri C, Günther A. Comparative Proteome Analysis of Lung Tissue from Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF), Non-specific Interstitial Pneumonia (NSIP) and Organ Donors.] Proteomics 85:109-28; 2013.)



Forschungshighlight 3:

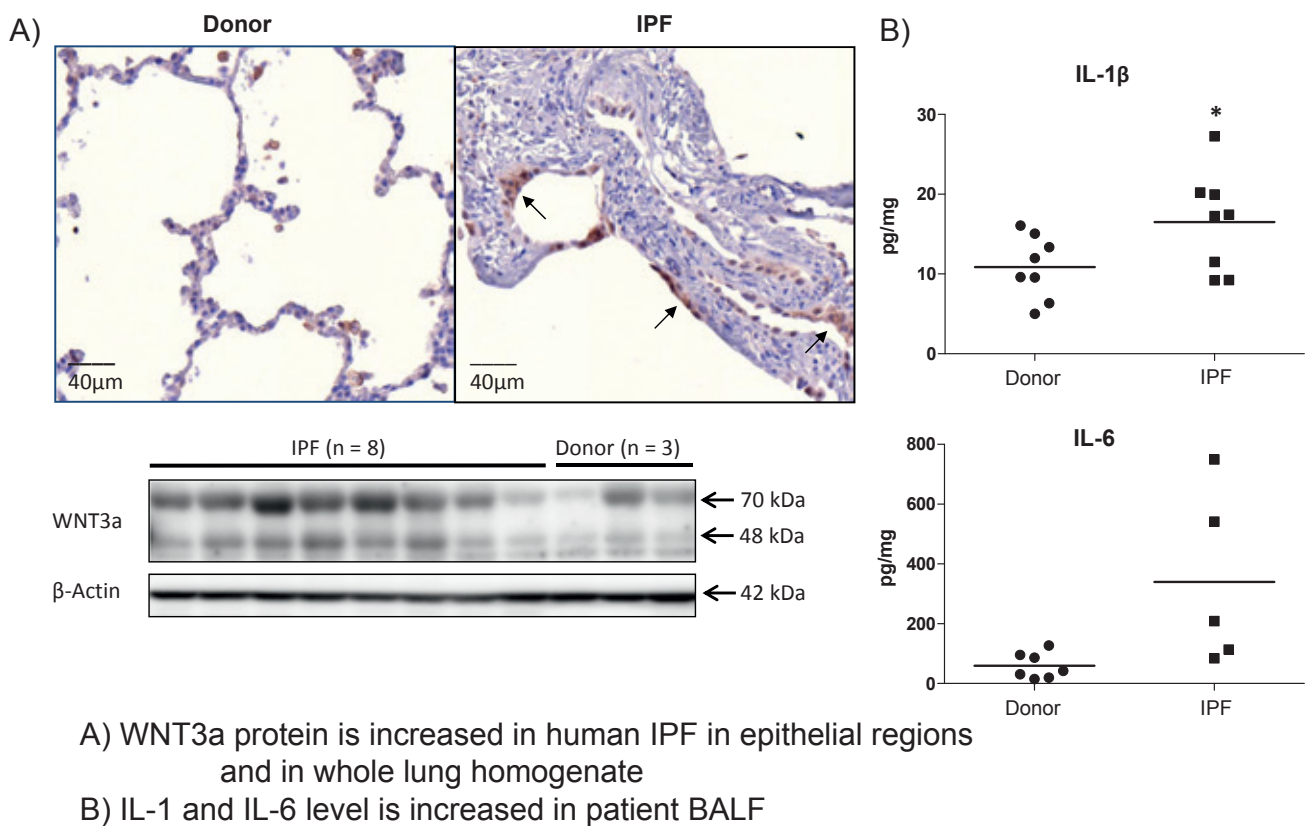


Abbildung 4: Aktivierung des WNT/β-Catenin Signalweges induziert die Expression von Interleukin 1β durch Alveolarepithelzellen bei Lungenfibrose. Pathomechanistisch wurde eine Reaktivierung des entwicklungs geschichtlich bedeutenden WNT/β-Catenin-Signalweges in der Lungenfibrose gezeigt. Die zellspezifische Effekte und Mediatoren der WNT/β-Catenin-Signalaktivierung in der Lunge sind noch weitgehend unklar. In einer Studie im DZL wurde vor kurzem ein Genexpressionsprofil von alveolären Epithelzellen nach Aktivierung des WNT/β-Catenin-Signalweges untersucht. Es wurde gezeigt, dass das proinflammatorische Cytokin Interleukin (IL) 1β eines der am stärksten hochregulierten Gene in primären murinen Alveolarepithelzellen Typ II (ATII)-Zellen nach WNT3a Behandlung ist. Ferner wurden erhöhte Transkription und Protein-Expression von IL-1β auf WNT3a-Behandlung in Primär-ATII-Zellen durch qRT-PCR (Polymerase chain reaction) und ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) nachgewiesen. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass primäre fibrotische ATII-Zellen, vermehrt IL-1β und IL-6 in vitro produzieren. Auch in vivo führte eine lokale Applikation der rekombinanten WNT-Proteine in die Lunge zu einem signifikantem Anstieg von IL-1β und IL-6 in der bronchoalveolären Lavage in vivo. Schließlich fanden wir vermehrt WNT3a-Proteine in fibrotischen Alveolarepithelien von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) sowie erhöhte IL-1β und IL-6-Spiegel in der bronchoalveolären Lavage von IPF-Patienten. Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass das Alveolarepithel eine relevante Quelle für, durch aktives WNT/β-Catenin bei Lungenfibrose induzierte, proinflammatorische Zytokine ist. Die Verbindung zwischen der Reaktivierung des WNT/β-Catenin-Signalweges und entzündlichen Zytokinen stellt eine mögliche Potenzierung in der Entwicklung der Lungenfibrose dar (Quelle: Aumiller et al., WNT/β-catenin signaling induces IL-1β expression by alveolar epithelial cells in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013 Jul; 49 (1): 96-104.)

Anzahl der Publikationen der DZL-Wissenschaftler im Jahr 2013 - Disease Area „DPLD“: 29

Ausgewählte Publikationen 2013

1. Burgstaller G, Oehrle B, Koch I, Lindner M, Eickelberg O. Multiplex profiling of cellular invasion in 3d cell culture models. *PloS One* 2013; 8: e63121.
2. Danopoulos S, Parsa S, Al Alam D, Tabatabai R, Baptista S, Tiozzo C, Carraro G, Wheeler M, Barreto G, Braun T, Li X, Hajihosseini MK, Bellusci S. Transient inhibition of fgfr2b-ligands signaling leads to irreversible loss of cellular beta-catenin organization and signaling in aer during mouse limb development. *PloS One* 2013; 8: e76248.
3. Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M, Winterkamp S, Schonheit-Kenn U, Neurohr C, Behr J, Kenn K. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *The European Respiratory Journal* 2013; 42: 444-453.
4. Kaltenborn E, Kern S, Frixel S, Fagnet L, Conzelmann KK, Zarbock R, Griese M. Respiratory syncytial virus potentiates abca3 mutation-induced loss of lung epithelial cell differentiation. *Human Molecular Genetics* 2012; 21: 2793-2806.
5. Nkyimbeng T, Ruppert C, Shiomi T, Dahal B, Lang G, Seeger W, Okada Y, D'Armiento J, Gunther A. Pivotal role of matrix metalloproteinase 13 in extracellular matrix turnover in idiopathic pulmonary fibrosis. *PloS One* 2013; 8: e73279.

AEC = alveolar epithelial cells, alveolär-epitheliale Epithelzellen; Ang-1/2 = Angiotensin-Rezeptoren 1/2; BMP = bone morphogenetic protein, knochenmorphogenetisches Protein; cGMP = cyclic guanosine monophosphate, zyklisches Guaninmonophosphat; CTEPH = Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; ECM = Extracellular matrix; EGF = epidermal growth factor, epidermal Wachstumsfaktor; EPC = endothelial progenitor cells, endotheliale Vorläuferzellen; GDF-15 = Growth differentiation factor 15; HPS = Hermansky-Pudlak-Syndrom; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis, idiopathische Lungenfibrose; LHF-PH = Pulmonary hypertension (PH) that occurs after left-heart failure (LHF); NADPH = Nikotinamidadeninucleotidphosphat; NO = nitric oxide, Stickstoffmonoxid; PAH = Pulmonal-Arterielle Hypertonie; PDE = Phosphodiesterase; PDEi = Phosphodiesterase Inhibitoren; PDGF = platelet-derived growth factor, Blutplättchenwachstumsfaktor; ROS = reactive oxygen species, reaktive Sauerstoffspezies; sFLT = Soluble fms-like tyrosine kinase; sGC = soluble guanylate cyclase, lösliche Guanylatzyklase; SILAC = Stable isotope labeling with amino acids in cell culture; TGF-beta = transforming growth factor b, Transformierender Wachstumsfaktor b; TK = Tyrosinkinase; TKi = Tyrosinkinaseinhibitor; TRPC = transient receptor potential cation channels, rezeptoraktivierte Kationenkanäle; VEGF = vascular endothelial growth factor, vaskulärendothelialer Wachstumsfaktor



Pulmonale Hypertonie

Disease Area-Koordinatoren

Beteiligte DZL-Partnerstandorte

Anzahl beteiligter DZL-PIs

Prof. Dr. Hossein Ardeschir Ghofrani (UGMLC),

Prof. Dr. Marius Höper (BREATH)

ARCN, BREATH, UGMLC, CPC-M, TLRC

26

Pulmonale Hypertonie (PH, Lungenhochdruck) ist eine Erkrankung der Lungengefäße, welche zu Kurzatmigkeit, Schwindel, Ohnmacht und schließlich Rechtsherzversagen 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) ist das herausragende Ziel der Forschungsarbeiten des PH-Teams.

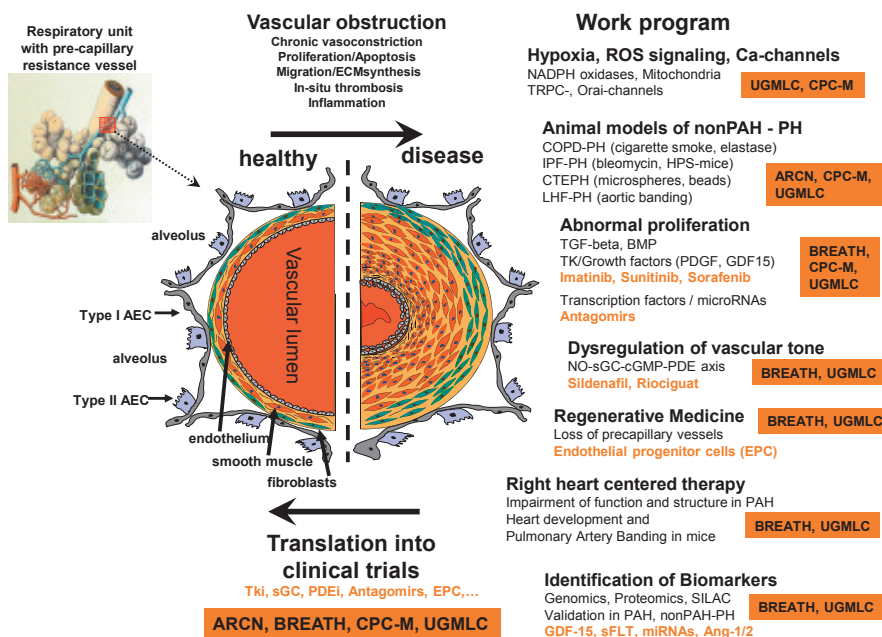


Abbildung 1: Vaskulärer Gefäßumbau und umgekehrter Gefäßumbau in der pulmonalen Hypertonie.

Mögliche therapeutische Angriffspunkte sind gekennzeichnet.

Ziele im Jahr 2013 – Pulmonale Hypertonie

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

- Hypoxie, ROS-Signalwege und Hypoxie-induzierte Genregulation bei PH
 - Generierung transgener Mäuse mit reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) sensitiver fluoreszierender Proteine
 - 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
 - Untersuchung der Rolle von HIF (Hypoxie-induzierbarer Faktor) durch den Einsatz transgener Mäuse (Prolyl-Hydroxylase (PHD) und Siah Ubiquitin Ligase)
- Neue Kalzium (Ca^{2+})-Influx-Signalwege bei pulmonaler Hypertonie und vaskulärer Dysfunktion
 - Untersuchung der pathophysiologischen Rolle der TRP (transient receptor potential) 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
 - Testung von bereits für PAH zugelassenen und neuen Substanzen in Tiermodellen für DPLD
 - Etablierung eines Modells für CTEPH (Lungenembolie durch Injektion von Mikropartikeln) zur Untersuchung der PH, 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
 - Identifikation von Wachstumsfaktor-Rezeptoren als mögliche Biomarker für Therapieerfolg in humanen zirkulierenden Monozyten
- 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
 - Entwicklung von inhalativen Therapiestrategien (unter Verwendung von z.B. Nanopartikeln)
 - 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 zellspezifischen Screens nach miRNA-Profilen in

- experimentellen PAH- und Nicht-PAH-PH-Modellen sowie in humanem Gewebe
- Identifizierung vielversprechender Zielmoleküle und Testung ihrer antiproliferativen Kapazität durch Antagomir-Behandlung in vitro und in präklinischen Tiermodellen
- Identifikation von zirkulierenden miRNAs als mögliche Biomarker für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung und Therapieerfolg
- 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
 - Untersuchung des Effektes von bereits für PAH zugelassenen Substanzen auf die Rechtsherzfunktion und -struktur im PAB-Modell (pulmonary artery banding)

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
 - Durchführung eines breiten Genom-, Transkriptom- und Epigenomanalyse-Screens in Lungengewebe und in selektierten Kompartimenten der Lunge
 - 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 Therapieerfolg im Hinblick auf PH-Subtypen-Spezifitäten
- Frühe klinische Studien
 - Durchführung von Studien zu Sildenafil bei ILD-PH: Langzeitbehandlung (3 Monate) von ILD-PH-Patienten mit Sildenafil

* Nicht-PAH-PH/non PAH-PH = Der Begriff wird verwendet, um die eigentliche pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) von anderen Formen einer PH abzugrenzen, die bei Linksherzerkrankungen, Lungenerkrankungen und chronischer Thromboembolie beobachtet werden (Hoeper MM et al., J Am Coll Cardiol 2009).

Forschungshighlights 2013 – PH

Forschungshighlight 1:

Riociguat als Therapieoption bei PH, Ergebnisse der CHEST-1 Studie. Klinische Wissenschaftler des DZL sind an internationalen klinischen Studien beteiligt. So wurden in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten und placebo-kontrollierten klinischen Studie (CHEST-1: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1) die Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Riociguat, einem Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die nicht operativ behandelt werden konnten sowie Patienten, die auch nach pulmonaler Endarterektomie noch Lungenhochdruck aufwiesen. Insgesamt 261 Patienten wurden randomisiert und bekamen mindestens eine Studienmedikation (173 Patienten in der

Riociguat-Gruppe, 88 in der Placebo-Gruppe). Nach 6 Wochen konnte in der Riociguat-Gruppe eine Steigerung der 6-Minuten-Gehstrecke um im Mittel 39 m festgestellt werden, gegenüber einer Abnahme um 6 m bei der Placebo-Gruppe (mittlere Differenz der kleinsten Quadrate, 46 m; 95% Konfidenzintervall [CI], 25 bis 67; $p < 0.001$). Außerdem konnten signifikante Verbesserungen bei klinisch relevanten sekundären Endpunkten beobachtet werden, wie z.B. beim pulmonal-vaskulären Widerstand, den NT-proBNP* Werten und der funktionalen Klassifizierung der WHO. Riociguat wurde im Oktober 2013 in den USA (US Food and Drug Administration, FDA) und im März 2014 in Europa (European Medicines Agency, EMA) für die Behandlung von CTEPH zugelassen.

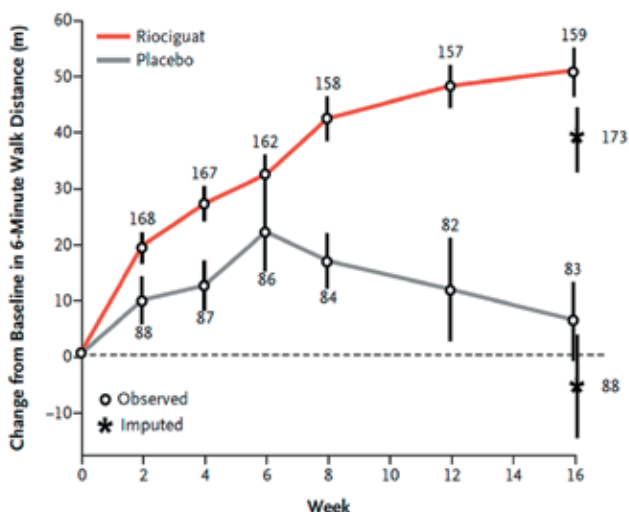


Abbildung 2: Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der 6-Minuten-Gehstrecke. Mittlere Veränderungen während der 16 Wochen andauernden Studie gegenüber Studienbeginn in der 6-Minuten-Gehstrecke ohne Berücksichtigung fehlender Werte. Die Zahl an jedem Datenpunkt bezeichnet die Anzahl an Probanden, die zu diesem Zeitpunkt in die Messung eingingen. Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate der 6-Min-Gehstrecke in Woche 16 war 46 m (95% CI, 25 bis 67; $P < 0.001$). Bei Patienten, die die Studie beendeten oder abbrachen, wurde der letzte erfasste Wert weitergeführt; der schlechteste Wert (0 m) wurde beim Tod eines Patienten bzw. klinischer Verschlechterung ohne Abbruch-Visite oder ohne Messung bei der Abbruch-Visite verwendet.

(Quelle: New England Journal of Medicine, Ghofrani HA et al., Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Volume 369, Page 319-29. Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society. Abdruck mit Genehmigung.)

* NT-proBNP: Nach zellulärer Freisetzung von proBNP wird dies in aktives BNP (BNP = brain natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide) und in sein N-terminales Fragment (NT-proBNP) gespalten. BNP und NT-proBNP sind biochemische Herzinsuffizienzmarker.

Forschungshighlight 2:

Riociguat als Therapieoption bei PAH, Ergebnisse der PATENT-1 Studie. Die internationale, multizentrische, randomisierte und placebo-kontrollierte klinische Studie PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1) untersuchte das Wirksamkeits- und Nebenwirkungs-Profil des löslichen Guanylat-Zyklase-Stimulators Riociguat in Patienten mit symptomatischer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH). Patienten mit PAH (idiopathischer, familiärer oder mit Bindegewebserkrankungen, kongenitaler Herzerkrankung, portaler Hypertonie mit Leberzirrhose oder mit Einnahme von Appetitzüglern oder Amphetaminen assoziierter PAH) wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie einen pulmonalvaskulären Widerstand von mehr als 300 dyn cm^{-5} zeigten, einen mittleren pulmonalarteriellen Druck von mehr als 25 mm Hg und eine 6-Minuten-Gehstrecke von 150-450 m aufwiesen. Insgesamt 443 Patienten wurden zufällig auf die drei Studiengruppen verteilt:

Placebo-Gruppe (126 Patienten), Riociguat in individuell angepasster Dosis bis zu maximal 2,5 mg dreimal am Tag (254 Patienten), oder Riociguat in individuell angepasster Dosis bis zu maximal 1,5 mg dreimal am Tag (63 Patienten). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Riociguat die 6-Minuten-Gehstrecke von PAH-Patienten signifikant verbesserte. Diese Verbesserung zeigte sich sowohl bei Patienten, die außerdem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder Prostanoiden bekamen, als auch bei Patienten, die keine weitere PAH-Therapie bekamen. Riociguat konnte zudem eine Reihe weiterer sekundärer Parameter verbessern, wie z.B. die pulmonale Hämodynamik, die funktionale Eingruppierung nach WHO und die Zeitspanne bis zur klinischen Verschlechterung. Die US Food and Drug Administration und die European Medicines Agency ließen in der Folge Riociguat zur Behandlung von PAH in den USA (2013) und Europa (2014) zu.

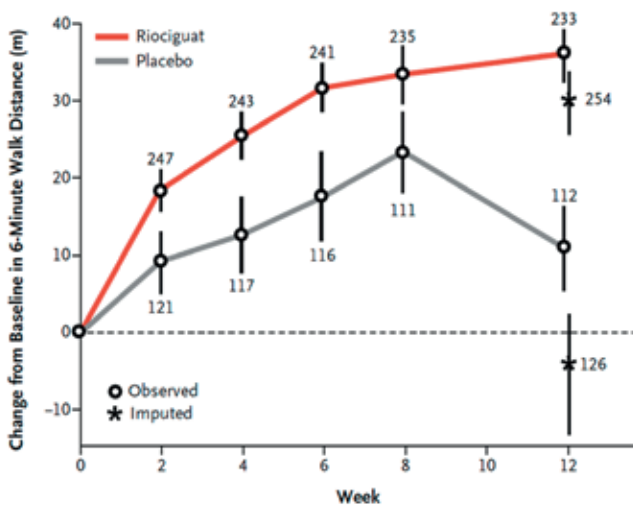


Abbildung 3: Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der 6-Minuten-Gehstrecke. Mittlere Veränderungen in der 6-Minuten-Gehstrecke gegenüber Studienbeginn während der 12 Wochen andauernden PATENT-1 Studie in der Riociguat-Gruppe mit max. 2,5 mg Riociguat dreimal täglich im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die Daten wurden in der abgeänderten „intention-to treat“ Population ohne Einschluss fehlender Werte analysiert; die eingeschlossenen Werte werden in Woche 12 dargestellt. Die Zahlenangabe zu jedem Datenpunkt zeigt die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Patienten. Die mittlere Differenz der kleinsten Quadrate der 6-Min-Gehstrecke in Woche 12 war 36 m (95% CI, 20 bis 52; $P < 0.001$). Bei Patienten, die die Studie beendeten oder abbrachen, wurde der letzte erfasste Wert weitergeführt; der schlechteste Wert (0 m) wurde bei Tod eines Patienten oder klinischer Verschlechterung ohne Abbruch-Visite oder ohne Messung bei der Abbruch-Visite verwendet.

(Quelle: Ghofrani HA et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension, Volume 369, Page 330-40. Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society. Abdruck mit Genehmigung.)

Forschungshighlight 3:

Der klassische Transient Receptor Potential Channel 1 bei hypoxie-induzierter pulmonaler Hypertonie. Chronische Hypoxie führt zur Entstehung von pulmonaler Hypertonie (PH). Diese schwere Erkrankung wird durch vaskuläres Remodeling, hervorgerufen durch verstärktes Wachstum der glatten pulmonal-arteriellen Muskelzellen (PASMC), charakterisiert. Die hier beschriebene Studie sollte die Rolle des Transient Receptor Potential Channel 1 (TRPC1) in PH, die durch chronische Hypoxie verursacht wurde, identifizieren. In PASMC wird TRPC1 hypoxie-abhängig heraufreguliert. Hemmung oder Abwesenheit von TRPC1

bedingt eine verminderte Proliferationsrate unter chronischer Hypoxie. Außerdem weisen TRPC1-defiziente Mäuse weniger vaskuläres Remodeling auf, was sich in einer verminderten vaskulären Muskularisierung kleiner Gefäße äußert. Weiterhin zeigten TRPC1-defiziente Mäuse unter chronischer Hypoxie eine Reduktion des rechtsventrikulären systolischen Druckes. Die Ergebnisse der Studie lassen auf eine signifikante Rolle von TRPC1 beim pulmonalvasculären Remodeling, das der Pathogenese der PH zugrunde liegt, schließen.

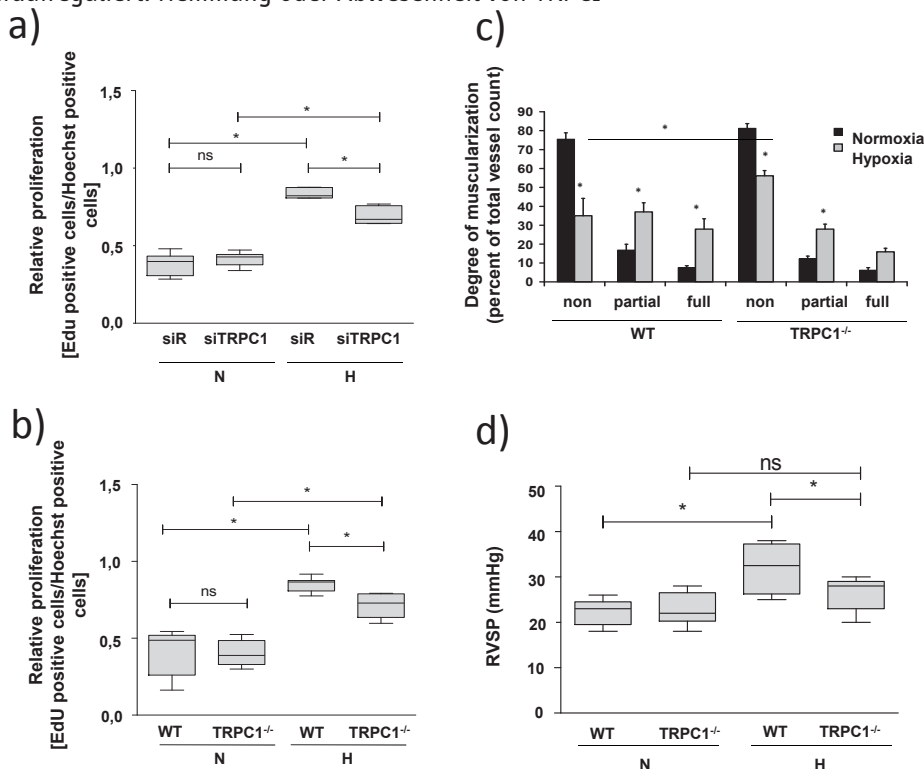


Abbildung 4: a) und b) Hypoxie(H, 24h, 1% O₂)-induzierte Proliferation von a) Maus-PASMC nach Knockdown der TRPC1-Expression (siTRPC1) im Vergleich zur Kontrolle (siR) (n=4-5) und b) Maus-PASMC isoliert aus WT und TRPC1^{-/-} (n=5-7) bestimmt durch Zellzählung mittels 5-Ethynyl-Uridin (EdU)-basiertem Proliferationsassay. c) Grad der Muskularisierung in kleinen pulmonalen Gefäßen (Außendurchmesser 20-70µm) aus WT und TRPC1^{-/-} Mäusen unter Normoxie (21d; 21% O₂) oder chronischer Hypoxie (21d; 10% O₂). Der Anteil voll muskularisierter (full), teilweise muskularisierter (partial) und nicht-muskularisierter (non) Gefäße ist in Prozent der gesamten Anzahl an Gefäßen angegeben (n=5). d) Rechtsventrikulärer systolischer Druck (RVSP) bei WT und TRPC1^{-/-} Mäusen unter normoxischen (N, 21d; 21% O₂) oder chronisch hypoxischen Bedingungen (H, 21d; 10% O₂) (n=7).

Forschungshighlight 4:

Imatinib bei PAH, Ergebnisse der IMPRES Studie. 202 Patienten wurden in die multizentrische, randomisierte, doppelblinde sowie Placebo-kontrollierte Studie IMPRES (Imatinib in Pulmonary Arterial Hypertension, a Randomised Efficacy Study) eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 den Gruppen „Imatinib“ oder „Placebo“ zugeteilt. Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war das Auftreten von Symptomen trotz Behandlung mit mehr als zwei PH-Therapien – bei einem PVR > 800 dyn s cm⁻⁵. Männliche und weibliche Patienten (>18 Jahre) mit WHO funktioneller Klassifizierung II bis IV wurden eingeschlossen, wenn sie eines der folgenden Kriterien für PH der Gruppe 1 erfüllten: idiopathische oder erbliche PAH; PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen; persistierende PAH nach mehr als einem Jahr nach Operation eines angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts*; oder PAH assoziiert mit Appetitzüglern oder anderen Pharmaka. Die Imatinib-Startdosis betrug 200 mg einmal täglich, die Dosis

wurde nach 2 Wochen auf 400 mg täglich erhöht, wenn die Start-Dosis toleriert wurde. Sollte die 400 mg Dosis nicht toleriert werden, konnte sie auf 200 mg reduziert werden. Zum Messpunkt Woche 24 verbesserte Imatinib die 6-Minuten-Gehstrecke und die Werte für N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) signifikant im Vergleich zum Placebo. Patienten, die Imatinib bekamen, zeigten eine gesteigerte Verbesserung der Hämodynamik; mittlerer pulmonal-arterieller Druck (mPAP), Herzzeitvolumen, pulmonal-vaskulärer Widerstand (PVR) und rechtsventrikulärer Druck (RAP) verbesserten sich ebenfalls im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Allerdings kam es in der Imatinib-Gruppe häufig zum Absetzen der Studienmedikation und zu ernsthaften Komplikationen. Weitere Studien sind nötig, um das Risiko-Nutzen-Profil von Imatinib bei Patienten mit fortgeschrittener PAH abschätzen zu können.

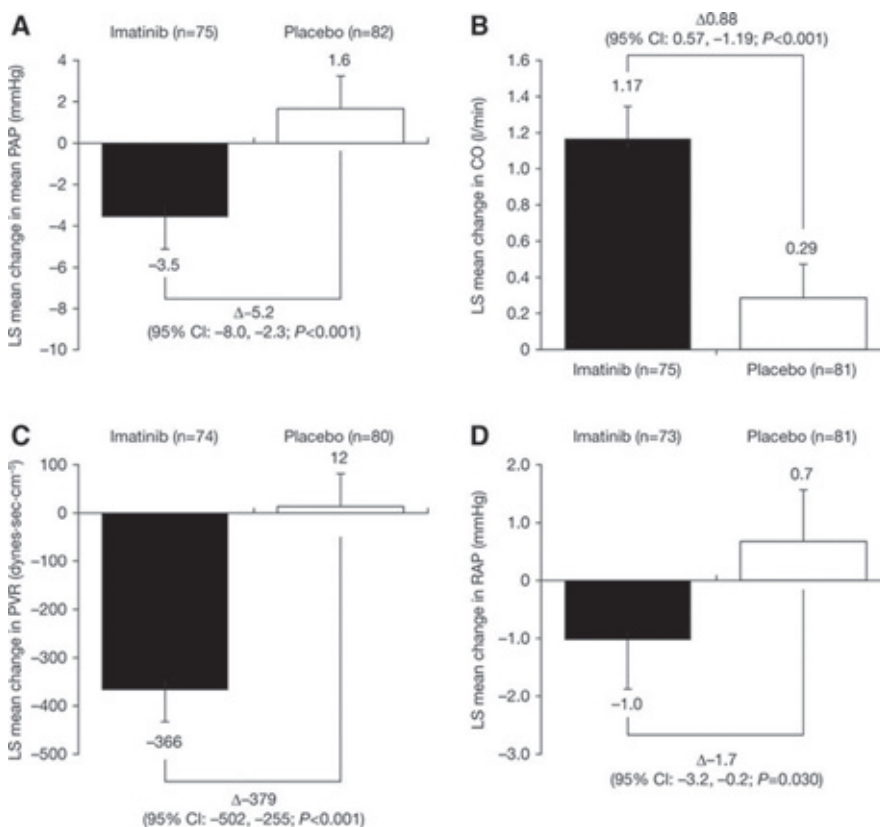


Abbildung 5: Die mittlere Abweichung (LS = least squares) von Studienbeginn bis -ende bei pulmonal-arteriellem Druck (PAP; A), Herzzeitvolumen (CO; B), pulmonal-vaskulärem Widerstand (PVR; C) und rechtsventrikulärem Druck (RAP; D). Δ bezeichnet LS die mittlere Differenz zwischen den Gruppen, CI das Konfidenzintervall. In die Analyse der hämodynamischen Parameter wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die die Studie beendeten, als auch Patienten, die abbrachen, aber eine Herzkatheter-Untersuchung bei der Abbruch-Visite bekamen (Hoeper et al., *Circulation* 2013; 127: 1128-1138).

*Shunt=Kurzschlussverbindung mit Flüssigkeitsübertritt zwischen üblicherweise getrennten Gefäßen oder Hohlräumen

Anzahl der Publikationen der DZL-Wissenschaftler im Jahr 2013 - Disease Area „Pulmonale Hypertonie“: 56

Ausgewählte Publikationen

1. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C, Group C-S. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369: 319-329.
2. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ, Group P-S. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369: 330-340.
3. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galie N, Gomez-Sanchez MA, Grimminger F, Grunig E, Hassoun PM, Morrell NW, Peacock AJ, Satoh T, Simonneau G, Tapson VF, Torres F, Lawrence D, Quinn DA, Ghofrani HA. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: Results of the randomized impres study. *Circulation* 2013; 127: 1128-1138.
4. Kojonazarov B, Sydykov A, Pullamsetti SS, Luitel H, Dahal BK, Kosanovic D, Tian X, Majewski M, Baumann C, Evans S, Phillips P, Fairman D, Davie N, Wayman C, Kilty I, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA, Schermuly RT. Effects of multikinase inhibitors on pressure overload-induced right ventricular remodeling. *International Journal of Cardiology* 2013; 167: 2630-2637.
5. Malczyk M, Veith C, Fuchs B, Hofmann K, Storch U, Schermuly RT, Witzentrath M, Ahlbrecht K, Fecher-Trost C, Flockerzi V, Ghofrani HA, Grimminger F, Seeger W, Gudermann T, Dietrich A, Weissmann N. Classical transient receptor potential channel 1 in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013; 188: 1451-1459.
6. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Grunig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoeper MM. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: Results from the comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension (compera). *Circulation* 2014; 129: 57-65.
7. Pak O, Sommer N, Hoeres T, Bakr A, Waisbrod S, Sydykov A, Haag D, Esfandiary A, Kojonazarov B, Veit F, Fuchs B, Weisel FC, Hecker M, Schermuly RT, Grimminger F, Ghofrani HA, Seeger W, Weissmann N. Mitochondrial hyperpolarization in pulmonary vascular remodeling. Mitochondrial uncoupling protein deficiency as disease model. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2013; 49: 358-367.
8. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G, Investigators S. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369: 809-818.
9. Veith C, Schmitt S, Veit F, Dahal BK, Wilhelm J, Klepetko W, Marta G, Seeger W, Schermuly RT, Grimminger F, Ghofrani HA, Fink L, Weissmann N, Kwapiszewska G. Cofilin, a hypoxia-regulated protein in murine lungs identified by 2de: Role of the cytoskeletal protein cofilin in pulmonary hypertension. *Proteomics* 2013; 13: 75-88.

Lungenkrankheiten im Endstadium

Disease Area-Koordinatoren

Beteiligte DZL-Partnerstandorte

Anzahl beteiligter DZL-PIs

Prof. Dr. Dr. Axel Haverich (BREATH),

Prof. Dr. Robert Voswinckel (UGMLC)

CPC-M, BREATH, UGMLC

25

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 stehen in diesem Fall noch zur Verfügung: die Extrakorporale Membranoxygenierung (extracorporeal membrane oxygenation = ECMO) oder eine Lungentransplantation (LTx). Die ECMO-Therapie ist heute auf die kurzzeitige Anwendung zur Überbrückung der Wartezeit bis zur Lungentransplantation oder zur Unterstützung der Heilung bei akuten Lungeninfektionen (z. B. mit H1N1) beschränkt. Bei chronischer Lungenschädigung bleibt eine Lungentransplantation die einzige Therapie, die möglicherweise ein langfristiges Überleben

sichern kann. Sie ist jedoch nur für eine begrenzte Anzahl von Patienten möglich, bei Lungentumoren ausgeschlossen und das langfristige Überleben ist durch chronische Abstoßungsreaktionen stark gefährdet. Regenerative Therapien, welche die Selbstheilungskraft der Lunge unterstützen, Zelltransplantationen oder Gewebeersatz (Tissue Engineering) stehen bis heute nicht zur Verfügung. Das ELD-Forschungsprogramm zielt daher darauf ab, das Transplantationsprozedere weiterzuentwickeln, um akute und chronische Abstoßungsreaktionen zu minimieren. Zudem soll die ECMO-Therapie optimiert werden, um einen implantierbaren Lungenersatz zu entwickeln und die Voraussetzungen für eine Regenerierung von erkranktem Lungengewebe zu schaffen.

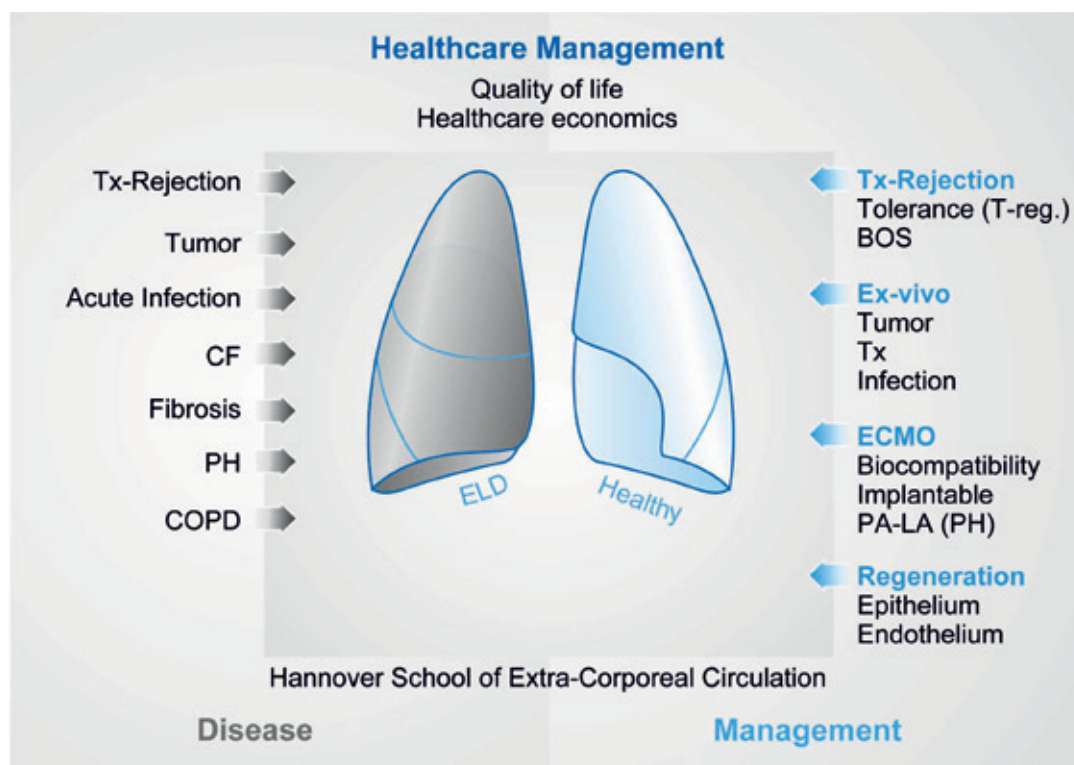


Abbildung 1: Struktur und Themen der Disease Area ELD

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

Tumore. Im DZL wird das Thema „Lungenerkrankungen im Endstadium“ mit einer breitgefächerten Herangehensweise von Stammzellforschern, Bioingenieuren und Klinikern, u.a. Chirurgen, bearbeitet. Eine Lungentransplantation ist oft die einzige Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit einer Lungenerkrankung im Endstadium. Vor und nach der Transplantation ist eine intensive Patientenbetreuung und -pflege erforderlich. Dies verdeutlicht den dringenden Bedarf nach weiterer Forschung auf diesem Gebiet.

Ziele im Jahr 2013 – Lungenerkrankungen im Endstadium

Ziel 1 – Lungentransplantation

- Immunologie in Lungentransplantation
 - Immunphänotypisierung von klinischen Lungenempfängern vor und nach Transplantation
 - Erstellung von Standarddurchführungsverfahren für FACS (Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung) von Treg (Regulatorische T-Zellen), MDSC (myeloid-derived suppressor cell) und allo-Ak (Alloantikörper) zur Verwendung an allen teilnehmenden Standorten
 - Monitoring eines regulatorischen T-Zell-Phänotyps in PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cell) und Bronchoalveoläre Lavage (BAL) nach der Lungentransplantation (LTx)
- Immunologische Transplantationstoleranz
 - Evaluierung alternativer Methoden zur Zytoreduktion im Schweinelungen-Transplantationsmodell
 - Optimierung der Alloantigengabe im Schweinelungen-Transplantationsmodell
 - Untersuchung des Mechanismus der T-Zell-Regulation im Schweinelungen-Transplantationsmodell
- 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-Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS)-Modell
 - Untersuchung der Rolle der Spender-/Empfängermakrophagen-Aktivierung in der BOS-Genese

* Bei der Bronchiolitis obliterans handelt es sich um Entzündungen sowie Vernarbungsprozesse der Bronchiolen und Lungenbläschen, verursacht durch Infektionen, Medikamente, Autoimmunreaktionen oder Inhalationstraumata.

Ziel 2 – Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

- ECMO und künstliche Lunge – experimentelle Forschung
 - Entwicklung biokompatibler Gasaustauschmembranen
 - Identifikation effektiver Strategien zur Vermeidung von Biofilmbildung im System
 - Entwicklung verbesserter Kanülen und Etablierung geeigneter Kanülierungsmethoden für den Anschluss extra- und intrakorporaler künstlicher Lungen
- Klinisches Programm (Lungenversagen unterschiedlicher Genese)
 - Entwicklung eines Computergestützten ECMO-Simulationsprogramms
 - Entwicklung neuer Kanülierungstechniken
- ECLS (Extracorporeal Life Support System) bei pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzversagen
 - Durchführung einer klinischen Studie
 - Gewinnung von Gewebeproben (Lungengefäße)

Ziel 3 – Regeneration

- iPS-ECs für Biohybridlung und PH
 - Etablierung der endothelialen Differenzierung von iPS-Zellen (induzierte pluripotente Stammzellen) und Charakterisierung der iPS-abgeleiteten ECs (Endothelial cells, Endothelzellen)
 - 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
 - Durchführung von Screens zur Identifikation von Wirkstoffen und RNAs, welche die respiratorische Differenzierung von iPS-Zellen fördern

Ziel 4 – Ex vivo Lungenperfusion

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

Ziel 5 – Healthcare Management

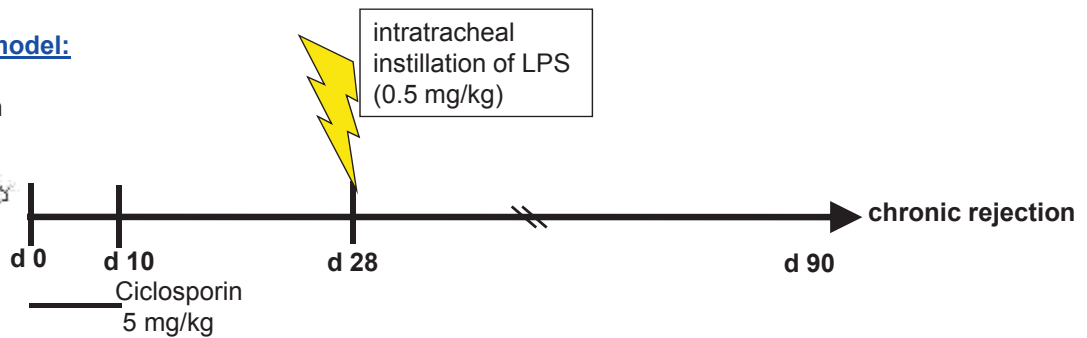
- Versorgungssituation von Patienten mit terminalen Lungenerkrankungen (ELD) und von Patienten nach Lungentransplantation
 - Installation, Aufbau und Pilotierung des Testnetzes; Evaluierung des Testlaufs; inhaltliche Qualitätssicherung der Daten
 - Identifizierung von ELD-Patienten; Rekrutierung entsprechender Praxen zur lokalen Erweiterung des Praxennetzes; Erhebung eines kompletten Grunddatensatzes und Fehleranalyse
 - Pilotierung der Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität und weiterer generischer Instrumente

Forschungshighlights 2013 – Lungenkrankheiten im Endstadium

Forschungshighlight 1:

Experimental model:

left lung
transplantation
F344 → LEW



Controls:

lung transplantation
LEW → LEW

intratracheal
instillation of LPS

lung transplantation
F344 → LEW

intratracheal
instillation of PBS

mild changes

Allograft
histopathology,
day 90 post-
transplantation

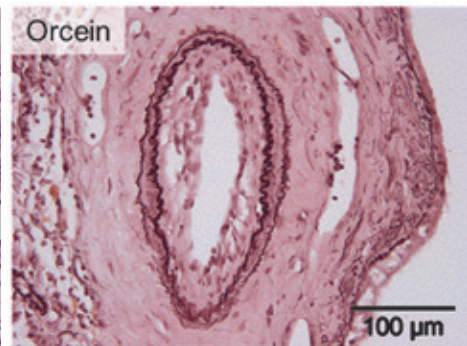
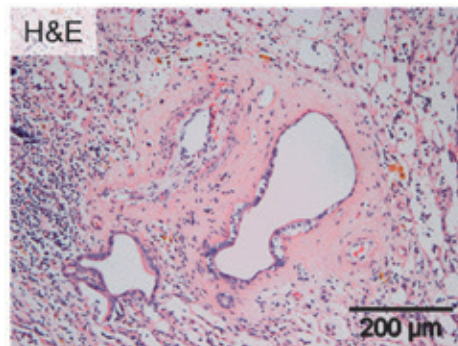


Abbildung 2: Chronische Transplantatdysfunktion/Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS) limitiert den Langzeiterfolg der Lungentransplantation. Wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung von BOS sind akute Abstoßungsepisoden und Atemwegsinfekte. Diese Risikofaktoren werden in einem experimentellen Modell kombiniert, in dem linke Lungen orthotop in der Fischer-344 auf Lewis (LEW) Rattenstammkombination transplantiert werden. BOS wird in allen allogenen jedoch nicht in isogenen Transplantaten durch Lipopolysaccharid (LPS) induziert. Es entwickeln sich histopathologische Anzeichen des menschlichen BOS (Umbau von Bronchiolen und Blutgefäßen, Transplantatfibrose) und typische Cytokine/Chemokine werden induziert. Allogene Transplantate, die mit gepufferter Salzlösung (PBS) behandelt werden, entwickeln nur selten BOS. Dieses Modell wird der Aufklärung der Pathogenese von BOS und der Entwicklung innovativer Therapieansätze dienen (Quelle: Atanasova S et al., J Heart Lung Transplant 2013, 32: 1131).

Forschungshighlight 2:

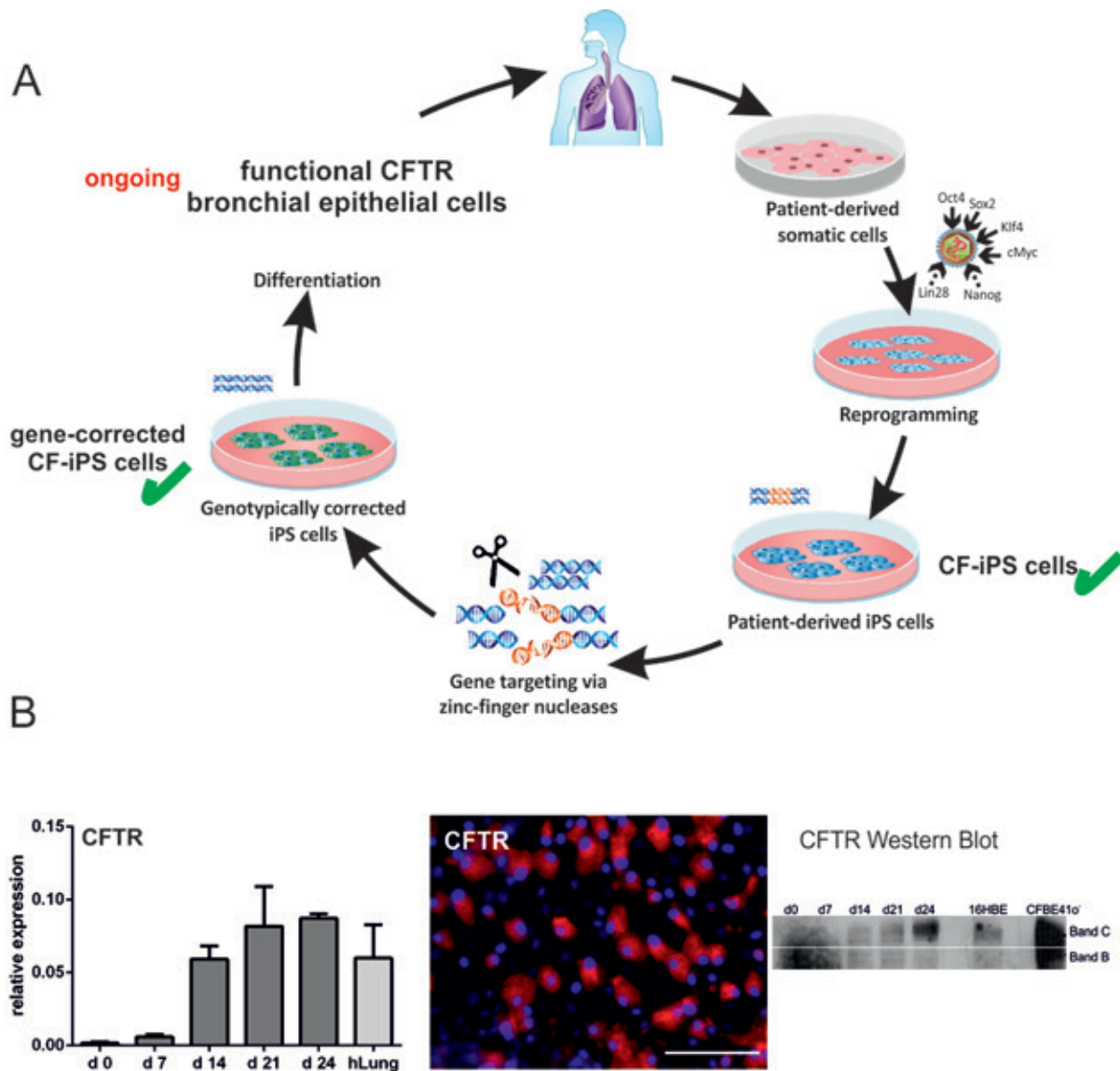


Abbildung 3: Generierung von CFTR exprimierenden Atemwegsepithelzellen aus patientenspezifischen, induzierten pluripotenten Stammzellen. Durch Reprogrammierung patientenspezifischer somatischer Zellen können humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS) mit patienten- und krankheitsspezifischem Hintergrund hergestellt werden. Ähnlich wie humane embryonale Stammzellen haben hiPS ein unbegrenztes Potential zur Vermehrung und Differenzierung *in vitro*. Die innovativen, hocheffizienten Ansätze zur genetischen Manipulation an spezifischen Genorten mittels Zinc Finger Nucleasen (ZFNs) und TALE Nucleasen (TALENs) in hiPS ermöglichen sowohl die Herstellung von patienten- und mutationsspezifischen Zelllinien als auch die Korrektur von Mutationen in den entsprechenden Zelllinien. Mittels gezielter Differenzierung in krankheitsrelevante Zelltypen, im Fall der Zystischen Fibrose in CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) exprimierendes Epithel, können Zellen für *in vitro* Krankheitsmodelle, Wirkstoffscreening oder für zukünftige Zelltherapien zur Verfügung gestellt werden (A). Differenzierung humaner pluripotenter Zellen in Atemwegsepithel ergab CFTR exprimierende Zellen, gezeigt durch Expressionsanalysen (qPCR), Immunfluoreszenzfärbungen und Western Blots mit CFTR-spezifischen Antikörpern (B).

Forschungshighlight 3:

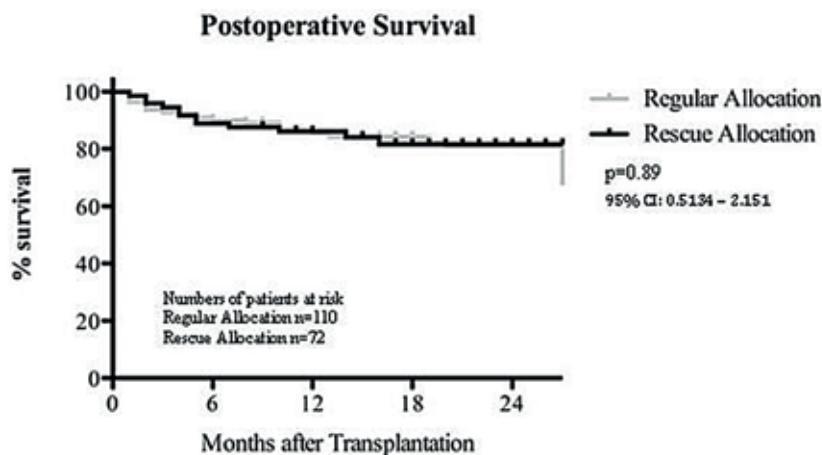


Abbildung 4: Erweiterte Kriterien für Spenderlungen und klinische Folgen.

Um das fortwährend aktuelle Thema der Organallokation in der Lungentransplantation zu thematisieren, konnte in der Publikation „Extended criteria donor lungs and clinical outcome: results of an alternative allocation algorithm“¹ ein alternatives Allokationsprinzip erfolgreich vorgestellt werden. Am DZL-Standort BREATH konnte gezeigt werden, dass man marginale Spenderorgane, die zuvor in der regulären Allokation von mindestens drei Zentren abgelehnt waren und als sogenanntes Zentrumsangebot angeboten wurden, dennoch erfolgreich für eine Transplantation nutzen kann. Anders als es in vielen Zentren üblich ist, liegt das Hauptaugenmerk hierbei jedoch auf der Wahl des passenden Empfängers. Für marginale Spenderorgane wurden konsequent stabile „low-risk“-Empfänger ausgewählt, während kritische Empfänger mit pulmonaler Hypertonie oder eingeschränktem Allgemeinzustand, ggf. ECMO-Therapie, bevorzugt mit „guten“ Spenderorganen versorgt wurden.

Mit dieser Praxis konnte gezeigt werden, dass vergleichbare Kurz- und Langzeitergebnisse hinsichtlich früh- und spätpostoperativer Morbidität und ein ausgezeichnetes Überleben bis 2 Jahre nach Transplantation bei beiden Gruppen erreicht werden kann sowie zeitgleich der Spenderorganpool merklich erweitert werden kann.

Diese Praxis ist insbesondere seit Implementierung des Lung Allocation Scores (LAS) von Bedeutung, da insbesondere „low-Risk“-Patienten, wie z.B. Emphysem-Patienten, für eine Lungentransplantation über die reguläre Allokation mit in der Regel niedrigen LAS-Werten keinen Zugang mehr zum Spenderpool haben und zwangsläufig mit Organen aus der „Rescue Allocation“ versorgt werden müssen. Dies ist möglich, ohne ein erhöhtes postoperatives Risiko für diese Patienten einzugehen.

Prof. John Dark aus Newcastle-Upon-Tyne/UK kommentierte diese neuartige empfangenorientierte Organverteilung im *Journal of Heart and Lung Transplantation* als „triumph of intelligent use of these previously „marginal“ lungs, giving excellent outcomes from lungs that under some systems might never have been used!“²

¹Sommer W et al.; Extended criteria donor lungs and clinical outcome: results of an alternative allocation algorithm. *J Heart Lung Transplant.* 2013 Nov;32(11)

²Dark J.; Choosing the right lungs for the right patient. *J Heart Lung Transplant.* 2013 Nov;32(11):1054-5.

Anzahl der Publikationen der DZL-Wissenschaftler im Jahr 2013 – Disease Area „Lungenerkrankungen im Endstadium“: 21

Ausgewählte Publikationen

1. Atanasova S, Hirschburger M, Jonigk D, Obert M, Petri K, Evers A, Hecker A, Schmitz J, Kaufmann A, Wilhelm J, Chakraborty T, Warnecke G, Gottlieb J, Padberg W, Grau V. A relevant experimental model for human bronchiolitis obliterans syndrome. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 2013; 32: 1131-1139.
2. Gohrbandt B, Avsar M, Warnecke G, Sommer SP, Haverich A, Strueber M. Initial topical cooling followed by backtable celsior flush perfusion provides excellent early graft function in porcine single lung transplantation after 24 hours of cold ischemia. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 2013; 32: 832-838.
3. Greer M, Dierich M, De Wall C, Suhling H, Rademacher J, Welte T, Haverich A, Warnecke G, Ivanyi P, Buchholz S, Gottlieb J, Fuehner T. Phenotyping established chronic lung allograft dysfunction predicts extracorporeal photopheresis response in lung transplant patients. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013; 13: 911-918.
4. Hoepfer MM, Wiesner O, Hadem J, Wahl O, Suhling H, Duesberg C, Sommer W, Warnecke G, Greer M, Boenisch O, Busch M, Kielstein JT, Schneider A, Haverich A, Welte T, Kuhn C. Extracorporeal membrane oxygenation instead of invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine* 2013; 39: 2056-2057.
5. Sommer W, Kuhn C, Tudorache I, Avsar M, Gottlieb J, Boethig D, Haverich A, Warnecke G. Extended criteria donor lungs and clinical outcome: Results of an alternative allocation algorithm. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 2013; 32: 1065-1072.
6. Suhling H, Rademacher J, Greer M, Haverich A, Warnecke G, Gottlieb J, Welte T. Inhaled colistin following lung transplantation in colonised cystic fibrosis patients. *The European Respiratory Journal* 2013; 42: 542-544.

Lungenkrebs

Disease Area-Koordinatoren

Prof. Ursula Klingmüller (TLRC),

Prof. Michael Thomas (TLRC)

Beteiligte DZL-Partnerstandorte

ARCN, BREATH, CPC-M, TLRC

Anzahl beteiligter DZL-PIs

31

Lungenkrebs ist eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland und mit einer hohen Sterblichkeitsrate verbunden. Man unterteilt den Lungenkrebs im Wesentlichen in das kleinzellige (small-cell-lung-carcinoma, SCLC; 20-30% der Fälle) und das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (non-small-cell-lung-carcinoma, NSCLC; 70-80% der Fälle). Patienten mit SCLC haben in der Regel eine schlechte Prognose und fast 40% aller NSCLC-Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen auf. Je nach Lungenkrebstyp und -stadium kommen Chirurgie, Strahlentherapie und oder Chemotherapie zur Anwendung sowie seit einigen Jahren – in noch geringem Ausmaß – auch zielgerichtete Therapien. Jedoch ist noch nicht vollständig erforscht, wie individuelle molekulare Merkmale die Entstehung und Verbreitung von Lungenkrebs

beeinflussen. Daraus ergeben sich Limitierungen bzgl. der Wahl der Therapie bzw. der Anzahl der zielgerichteten Therapien. Aus diesem Grund ist es dringend notwendig, die relevanten molekularen Faktoren, die die Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien und die individuelle Anpassung der Behandlung an den Patienten ermöglichen, zu identifizieren. Die Lungenkrebs-Forschung im DZL ist hochinterdisziplinär und integrativ konzipiert. Klinisch umfangreich charakterisierte Proben werden mit Hilfe von epidemiologischen, molekulargenetischen, epigenetischen und systembiologischen Methoden untersucht. Der Schwerpunkt unserer Arbeiten liegt auf der Identifizierung relevanter molekularer Marker, mit denen zeitnah auf die Person abgestimmte Therapien entwickelt werden können.

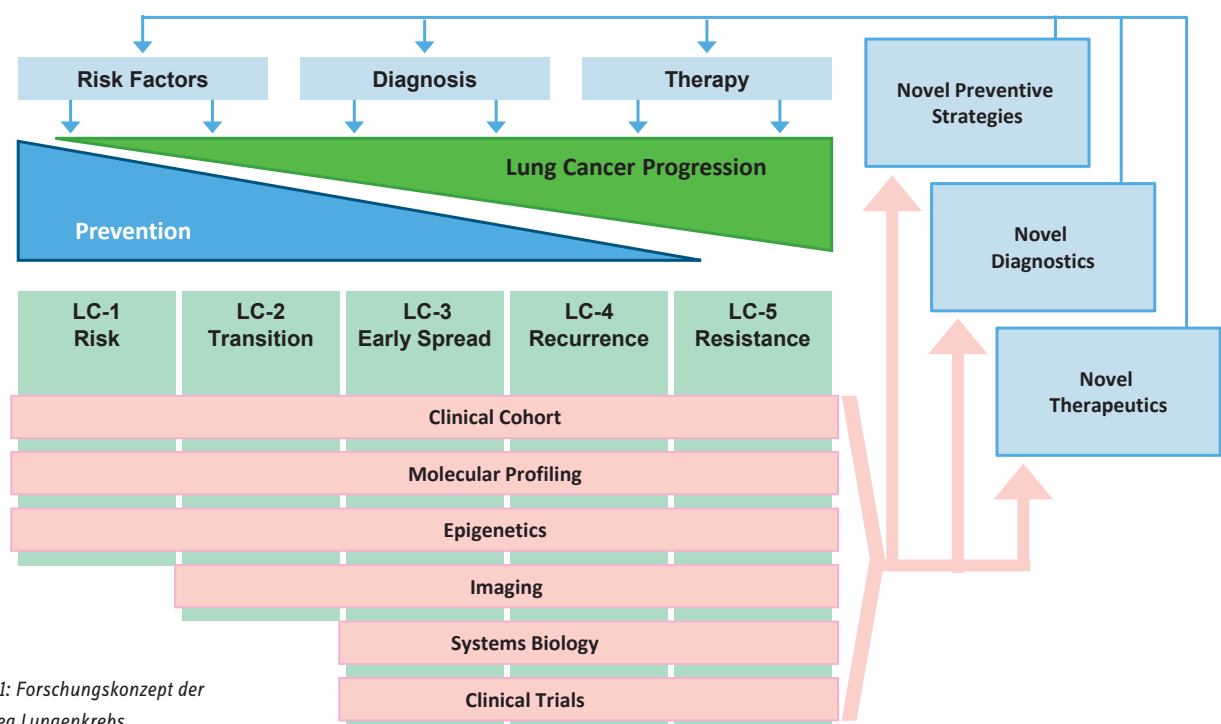


Abbildung 1: Forschungskonzept der Disease Area Lungenkrebs

Ziele im Jahr 2013 – Lungenkrebs

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

- Veränderungen in Methylierungsmustern
 - Optimierung der Methode für epigenetische Analyse
 - Analyse der Konsequenzen epigenetischer Veränderungen auf das Zellwachstum
- Epigenetische Lungenkrebsmarker
 - Identifizierung einer Kandidatengelenliste
 - Etablierung eines Modells für die Vorhersage des Lungenkrebsrisikos
- 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 Kandidatengenen mittels Tissue Microarray Technik (TMA)
 - Identifizierung von Hormonrezeptorbindungsstellen mittels ChIP-Seq (Chromatin immuno-precipitation-sequencing)-Technologie
- Vergleichende Analyse der DNA-Methylierungsprofile
 - Identifizierung differenzieller Methylierungsprofile beim Übergang von COPD zu Lungenkrebs
 - Untersuchung der epigenetischen Prädisposition für Lungenkrebs
 - Erstellung einer Biomaterialienanalyse mit Proben von umfassend charakterisierten 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- β - (Transforming Growth Factor- β), IGF- (Insulin-like-growth-factor) und EGF- (Epidermal growth factor) induzierten Signaltransduktion, Erstellung individueller Signalwegmodelle und Erstellung individueller Signalwegmodelle
 - 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
 - Vorhersage der Effekte von Therapiekombinationen in vitro
- Charakterisierung des Ansprechens auf systemische Therapie und Strahlentherapie
 - Analyse des Tumoransprechens mittels morphologischer und funktioneller Bildgebung
 - Aufklären der Mechanismen der Resistenz-Entwicklung
 - 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 und -prozessierung sowie des Gewebebankings
 - Aufbau einer Patientenkohorte
 - Validierung der Modellvorhersagen zur Entstehung und Überwindung von Resistenz in Patiententmaterial
- Therapieresistenz
 - Überprüfung molekular gezielter Therapieansätze im Rahmen von Phase I/II-Studien mit erneuter Biomaterialienaufnahme
 - Verbesserung der Identifikation von Resistenzmechanismen bei bisher klinisch noch nicht geprüften Substanzen

Forschungshighlight 1:

Interleukin-22, ein körpereigener Botenstoff der Zellen des Immunsystems, ist häufig in klein- und großzelligen Lungenkarzinomen überexprimiert und fördert das Wachstum von chemotherapieresistenten Tumorzellen. Lange wurde vermutet, dass immunologische Faktoren relativ unwichtig für die Entwicklung des Lungenkarzinoms seien. Es häufen sich jedoch die Anzeichen dafür, dass immunologische Mechanismen auf unterschiedliche Art und Weise das Wachstum von Tumoren und die Interaktion mit dem Normalgewebe wesentlich beeinflussen. Damit eröffnen sich auch neue Therapieansätze, die derzeit zum Teil in klinischer Prüfung sind. Eine Expression von Interleukin-22 (IL-22) wurde in Lungenkarzinomen gefunden, die Häufigkeit und funktionellen Konsequenzen des Signalweges wurden bisher jedoch nicht geprüft. In dieser Studie wurden die zellulären Effekte von IL-22 auf sieben humane Lungenkarzinomzelllinien untersucht. Zudem wurde die prognostische Bedeutung der Expression von IL-22 im operativ entfernten Tumor von 2300 Lungenkarzinompatienten analysiert. Die Lungenrekte wurden mittels Immunhistochemie auf die Expression von IL-22 untersucht, zusätzlich wurde die Serumkonzentration von IL-22 bei 103 Lungenkarzinompatienten gemessen. Der IL-22-Rezeptor 1 wurde in sechs von sieben Zelllinien exprimiert. Das IL-22-Signal hatte allerdings nur in vier Zelllinien eine funktionelle Auswirkung – gemessen an der Phosphorylierung des Signal Transducer Activator of Transcription 3 (ein Signalprotein für übermäßiges Zellwachstum) und der vermehrten Zellproliferation (Gewebevermehrung). IL-22 induzierte darüber hinaus die Expression des antiapoptotischen Proteins Bcl-2 (B cell lymphoma protein 2) – ohne jedoch die durch das Chemotherapeutikum Carboplatin induzierte Apoptose (Zelltod) der Tumorzellen zu verhindern. Umgekehrt zeigten aber die cisplatinresistenten Zellen eine signifikante Aufregulation des IL-22-Rezeptors 1 (siehe Abbildung) und eine vermehrte Proliferation auf Stimulation mit IL-22. Bei den Patientenproben war IL-22 vor allem bei klein- und großzelligen Lungenkarzinomen exprimiert (58 % und 46 % der Proben). Es

fand sich jedoch in den operablen Stadien keine Korrelation zwischen der immunhistochemischen IL-22-Expression und der Prognose. Zusammenfassend kann festgestellt werden: IL-22 wird häufig in Lungentumorgewebe exprimiert. Die vermehrte Expression des IL-22-Rezeptors 1 und die Effekte in den cisplatinresistenten Zelllinien weisen auf tumorstimulierende Funktionen von IL-22 hin. Möglicherweise wird dadurch ein aggressiver Lungenkrebs-Phänotyp gefördert. Um dies weiter zu untermauern und gegebenenfalls auch eine gezielte Hemmung von IL-22 zu überprüfen, wird derzeit prospektiv IL-22 zusammen mit weiteren Zytokinen in bronchialen Lavagen und im Blut vor und während der Tumorthherapie untersucht.

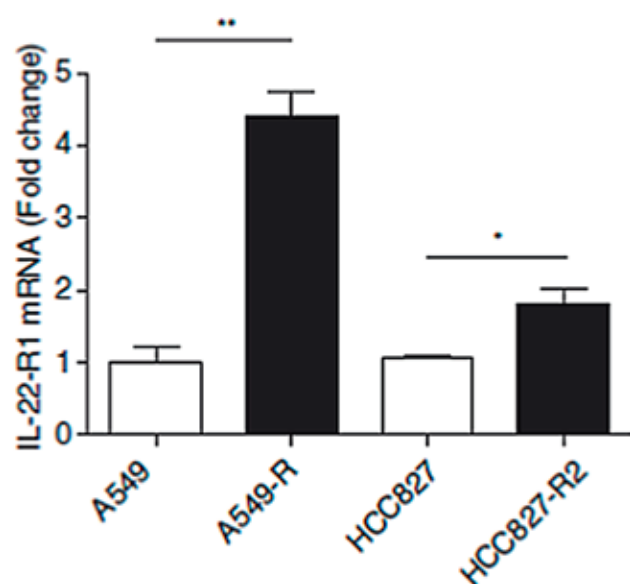


Abbildung 2 : IL-22-Rezeptor 1 in den Zelllinien A549 und HCC827. Weiße Säulen: auf Cisplatin sensible Zellen. schwarze Säulen: auf Cisplatin resistente Zellen. (Abb. geändert mit Genehmigung von Lippincott Williams and Wilkins/ Wolters Kluwer Health: J Thoracic Oncology, Copyright 2013. Kobold S, Völk S, Clauditz T, Küpper NJ, Minner S, Tufman A, Düwell P, Lindner M, Koch I, Heidegger S, Rothenfuß S, Schnurr M, Huber RM, Wilczak W, Endres S. Interleukin-22 is frequently expressed in small- and large-cell lung cancer and promotes growth in chemotherapy-resistant cancer cells. J Thorac Oncol. 2013 Aug; 8(8): 1032-42.)

Forschungshighlight 2:

Micro-RNAs als Biomarker. microRNAs (miRNAs) sind kleine nicht-kodierende RNA-Moleküle, die möglicherweise als diagnostische und prognostische Marker für Tumoren genutzt werden können. Zirkulierende miRNAs konnten relativ stabil im Blut nachgewiesen werden, was für eine minimal invasive Diagnose und Prognose von großem Vorteil ist.

Eine gemeinsame Studie der Thoraxklinik Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) im Rahmen des DZL ging der Frage nach, ob miRNAs in Patientenserum für die Prognose von Adenokarzinomen der Lunge verwendbar sind. In einem genomweiten Screening mit 40 Patientenproben wurden zunächst 10 miRNAs

identifiziert, die mit dem raschen Auftreten von Rezidiven nach der Operation verbunden waren. Diese potentiell prognostischen miRNAs wurden anschließend anhand einer Validierungskohorte von 114 weiteren Patientenproben analysiert. Hierbei zeigte sich, dass das erhöhte Auftreten von miR-142-3p im Serum mit einer schlechteren Prognose der Patienten assoziiert war. Durch die Kombination dieses potentiellen molekularen Markers mit dem Tumorstadium konnte die prognostische Genauigkeit verbessert werden (AUC=0.78, $p=0.007$). Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass miRNAs im Serum zusammen mit bestehenden prognostischen Faktoren zu einer Verbesserung der Vorhersage der Tumor-Metastasierung beitragen können.

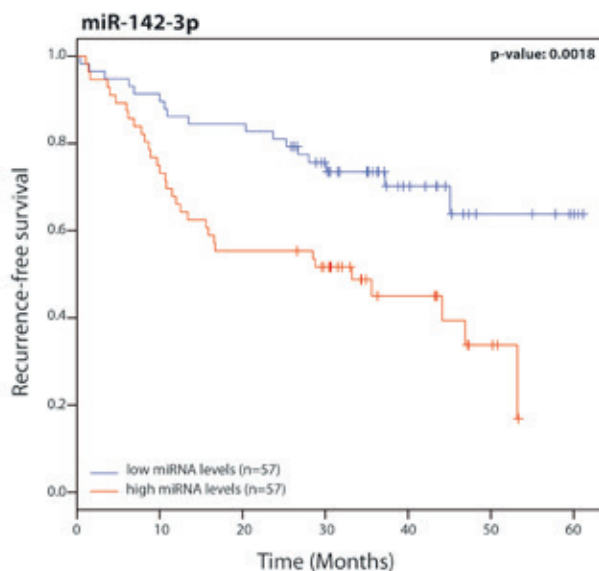


Abbildung 3: Erhöhte miR-142-3p Werte (rote Linie) deuten auf eine schlechte Prognose hin.

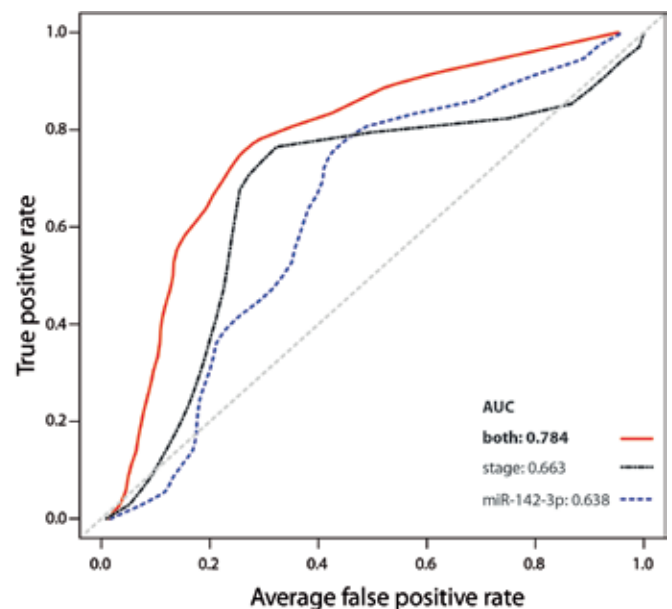


Abbildung 4: Verbesserung der Vorhersage der Rezidivierung in Patienten durch miRNA und Stadium (rote Linie) im Gegensatz zu miR-142-3p (blaue Linie) oder Stadium (schwarze Linie) alleine

(Quelle: Kaduthanam S, Gade S, Meister M, Brase JC, Johannes M, Dienemann H, Warth A, Schnabel PA, Herth FJ, Sültmann H, Muley T, Kuner R. Serum miR-142-3p is associated with early relapse in operable lung adenocarcinoma patients. *Lung Cancer* 2013; 80 (2): 223-227.)

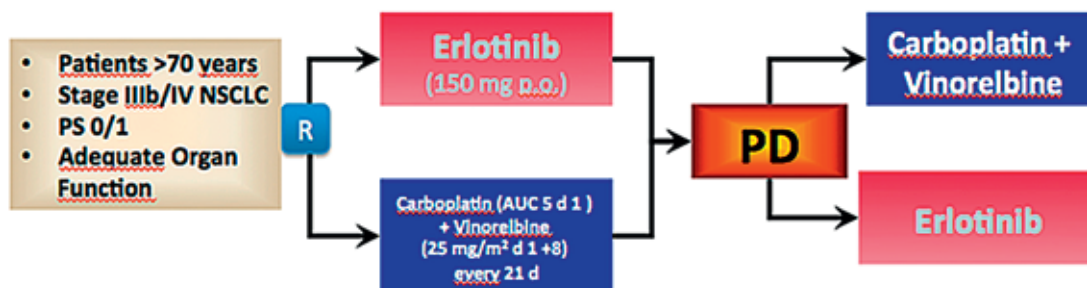
Forschungshighlight 3:

Randomisierte Phase II-Studie: Erlotinib versus Carboplatin/Vinorelbine bei älteren Patienten (> 70 Jahre) mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (TIE-Studie).

Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) wird häufig bei älteren Patienten diagnostiziert. Die systemische Therapie dieser Patienten gestaltet sich aufgrund von Begleiterkrankungen oder Einschränkungen von relevanten Organfunktionen wie der Nieren- oder Leberfunktion oft schwierig. Der Einsatz von oralen Therapien mit günstigem Verträglichkeitsprofil wie dem Epidermalen Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) „Erlotinib“ könnte hier von Vorteil sein. Die TIE Studie, eine randomisierte Phase II-Studie, prüfte bei Patienten, die älter als 75 Jahre waren, die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Erlotinib gegenüber einer Kombinationstherapie mit Carboplatin und Vinorelbine (siehe Abbildung). 284 überwiegend kaukasische Patienten mit einem medianen Alter von 76 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. Die Auswertung des primären Endpunktes progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) zeigte eine klare Überlegenheit

der Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Erlotinib (mediane progressionsfreie Überlebenszeit: 2,4 vs. 4,6 Monate, Erlotinib vs. Carboplatin/Vinorelbine, $p=0.0005$) und auch für die Gesamtüberlebenszeit fand sich ein Trend zugunsten der Chemotherapie (mediane Überlebenszeit: 7,3 vs. 8,4 Monate, Erlotinib vs. Carboplatin/Vinorelbine, $p>0.05$). Wie erwartet, wurden unter der Behandlung mit Erlotinib häufiger Hautnebenwirkungen und Diarrhoe beobachtet, während es unter der Chemotherapie vermehrt zu Neurotoxizität, Übelkeit und Blutbildveränderungen kam, wobei die Rate an relevanten Knochenmarkstoxizitäten gering war (Febrile Neutropenie CTC Grad 3 und 4: 3%). Der Anteil der Patienten mit EGFR-positiven Tumoren war mit 10% gering.

Zusammenfassend wurde durch diese Studie die Wirksamkeit und Durchführbarkeit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie bei geeigneten älteren Patienten bestätigt und die geringe Wirksamkeit von EGFR-TKI bei Patienten mit überwiegenden EGFR-negativen Tumoren nachgewiesen.



Primary Endpoint: PFS

Secondary Endpoints: Response, OS, Tolerability, QoL, EGFR-Mutation

Abbildung 5: Design und Endpunkte der TIE-Studie

(Quelle: Heigener DF, Deppermann KM, von Pawel J, Fischer JR, Kortsik C, Bohnet S, von Eiff M, Koester W, Thomas M, Schnabel P, Reck M. Open, randomized, multi-center phase II study comparing efficacy and tolerability of Erlotinib versus Carboplatin/Vinorelbine in elderly patients (> 70 years) with untreated Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer* (2014); 84: 62-66.)

Anzahl der Publikationen der DZL-Wissenschaftler im Jahr 2013 - Disease Area „Lungenkrebs“: 77

Ausgewählte Publikationen 2013

1. Heigener DF, von Pawel J, Eschbach C, Brune A, Schmittel A, Schmelter T, Reck M, Fischer JR. Prospective, multicenter, randomized, independent-group, open-label phase ii study to investigate the efficacy and safety of three regimens with two doses of sagopilone as second-line therapy in patients with stage iiib or iv non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 80: 319-325.
2. Kaduthanam S, Gade S, Meister M, Brase JC, Johannes M, Dienemann H, Warth A, Schnabel PA, Herth FJ, Sultmann H, Muley T, Kuner R. Serum mir-142-3p is associated with early relapse in operable lung adenocarcinoma patients. *Lung Cancer* 2013; 80: 223-227.
3. Kobold S, Volk S, Clauditz T, Kupper NJ, Minner S, Tufman A, Duwell P, Lindner M, Koch I, Heidegger S, Rothenfuer S, Schnurr M, Huber RM, Wilczak W, Endres S. Interleukin-22 is frequently expressed in small- and large-cell lung cancer and promotes growth in chemotherapy-resistant cancer cells. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2013; 8: 1032-1042.
4. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, Eberhardt W, Zabeck H, Kollmeier J, Serke M, Frickhofen N, Reck M, Engel-Riedel W, Neumann S, Thomeer M, Schumann C, De Leyn P, Graeter T, Stamatidis G, Zuna I, Griesinger F, Thomas M, investigators T. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage nsclc adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: The treat study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2013; 24: 986-992.
5. Reck M, Heigener DF, Mok T, Soria JC, Rabe KF. Management of non-small-cell lung cancer: Recent developments. *Lancet* 2013; 382: 709-719.
6. Reinmuth N, Stumpf A, Stumpf P, Muley T, Kobinger S, Hoffmann H, Herth FJ, Schnabel PA, Warth A, Bischoff H, Thomas M. Characteristics and outcome of patients with second primary lung cancer. *The European Respiratory Journal* 2013; 42: 1668-1676.

Plattform Biobanking

Wissenschaftliche Koordinatoren

Prof. Dr. Andreas Günther (UGMLC),
Dr. Thomas Muley (TLRC)

Beteiligte DZL-Partnerstandorte

ARCN, BREATH, CPC-M, TLRC, UGMLC

Anzahl beteiligter DZL-PIs

13

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 im Jahr 2013 – Plattform Biobanking

Ziel 1 – Aufbau eines DZL-Biobanken-Portals

- Durchführung regelmäßiger Treffen und Telefonkonferenzen
- Erweiterung des DZL-Biobanken-Portals

Ziel 2 – Harmonisierung von Vorgehensweisen und Richtlinien

- Erfassung vorhandener Standarddurchführungsverfahren (SOPs=Standard operating procedures)
- Harmonisierung vorhandener SOPs
- Erarbeitung einer Geschäftsordnung der DZL-Plattform Biobanking

Ziel 3 – Harmonisierung der Phänotypisierungswerkzeuge

- Erfassung vorhandener Phänotypisierungswerkzeuge
- Erstellung eines zentralen, krankheitsunabhängigen Parameterkataloges zur 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. Struktur, Organisation, Zustimmungsverfahren, Datenmanagement, Qualitätskontrollverfahren und Biomaterialiensammlungen der standortspezifischen lokalen Biobanken wurden festgelegt.
2. Eine Datenbank mit retrospektiv gesammelten Biomaterialien wurde entwickelt und wird in die „Biobanking“-Webseite der DZL-Homepage (www.dzl.de) integriert werden. Somit 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 (siehe Abbildung unten).

The screenshot displays the 'Specimen Übersicht' (Specimen Overview) page. On the left, a list of specimen types is shown, with 'EDTA - whole Blood' highlighted. The main content area is titled 'List of Biobanks/Registers with samples for specimen: EDTA - whole Blood'. It contains three tables, each listing biobanks and registers with their respective contact details. The tables are organized by disease categories: 'DPLD in other Diseases', 'DPLD in Collagenosis(system. Lupus erythematosus, Sklerodermia, Rheumatoid Arthritis, Polymyositis/Dermatomyositis, MCTD, Spondylitis)', 'NSIP - Non-Specific Interstitial Pneumonia', and 'Pneumonia not specified'. Each table has columns for 'Biobank/Register', 'Site', 'Contact Name', and 'Contact Detail'. The contact details for all listed biobanks are: Dr. Clemens, Medizinische Klinik II, Klinikstrasse 36, 35392 Giessen Tel. (Sekretariat): 0641/995-42502, Fax: 0641/995-42508.

Abbildung 1: Übersicht zur Datenbank mit gesammelten Biomaterialien

3. Eine Geschäftsordnung für die DZL-Plattform Biobanking wurde erarbeitet. Darin sind die Vorgehensweise sowie Weitergabe der Biomaterialien und Daten innerhalb der Plattform sowie mit externen Kooperationspartnern festgelegt.
4. Um innerhalb des DZL Biomaterialien mit einem einheitlichen Zustimmungsverfahren sammeln zu können, haben die Plattformmitglieder ein weit gefasstes Zustimmungformular entworfen, das auf das kürzlich entwickelte Formular der „Arbeitsgruppe Biobanken im Arbeitskreis medizinischer Ethikkommissionen (AKEK)“ aufbaut. Dieses wird die Basis für zukünftige biobankbasierte Zustimmungsverfahren in ganz Deutschland darstellen. Dieses Formular soll Mitte 2014 zusammen mit einem DZL-weiten Datenschutzkonzept den ersten Ethikkommissionen 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. Datenaustausch zwischen DZL-Wissenschaftlern wird dadurch einfach und datenschutzkonform möglich sein.

5. 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. 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. Im März 2014 wurde das DZL-Datenschutzkonzept mit einem positiven Votum der TMF ausgezeichnet. Sobald 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.
6. 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 Standardvorgehensweisen (SOPs) dient, um die aktuellen SOPs der verschiedenen DZL-Standorte einander anzugleichen. Dafür wurde eine einheitliche Vorlage entwickelt. Die ersten vereinheitlichten SOPs wurden bereits vom DZL-Direktorium geprüft und zur Verwendung freigegeben.

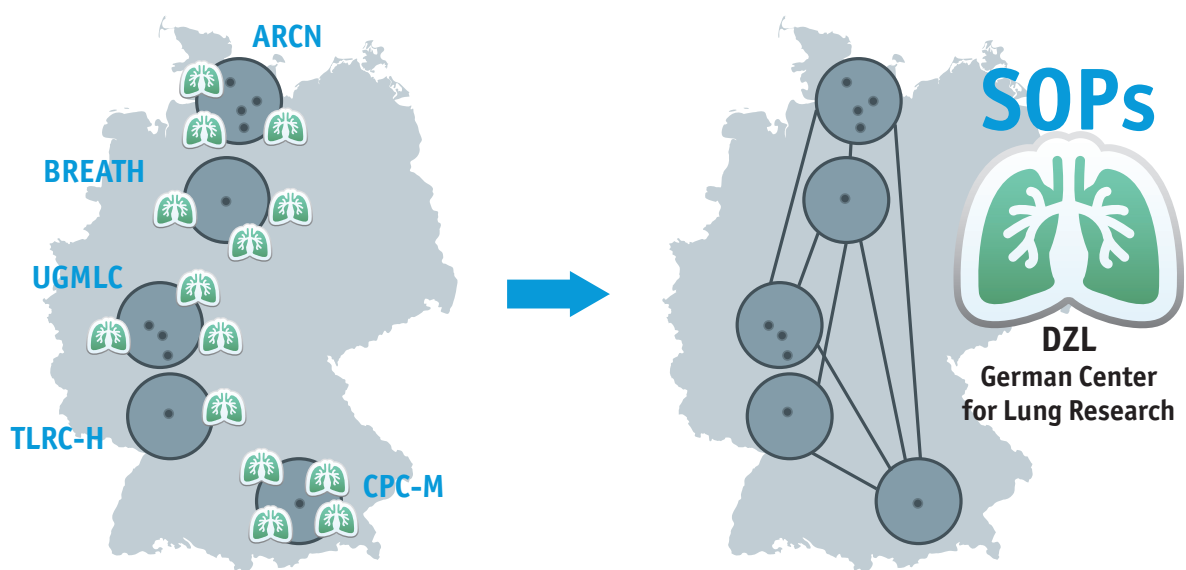


Abbildung 2: Vereinheitlichung der Standardvorgehensweisen (SOPs) im DZL

7. 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 für die Probenregistrierung und -nachverfolgung 2D-Barcode-Röhrchen 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.
8. 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 der Software i2b2 (Informatics for Integrating Biology & the Bedside) basiert. Die IT-Struktur und IT-Management-Konzeptvorschläge werden wie in der Abbildung unten umgesetzt.

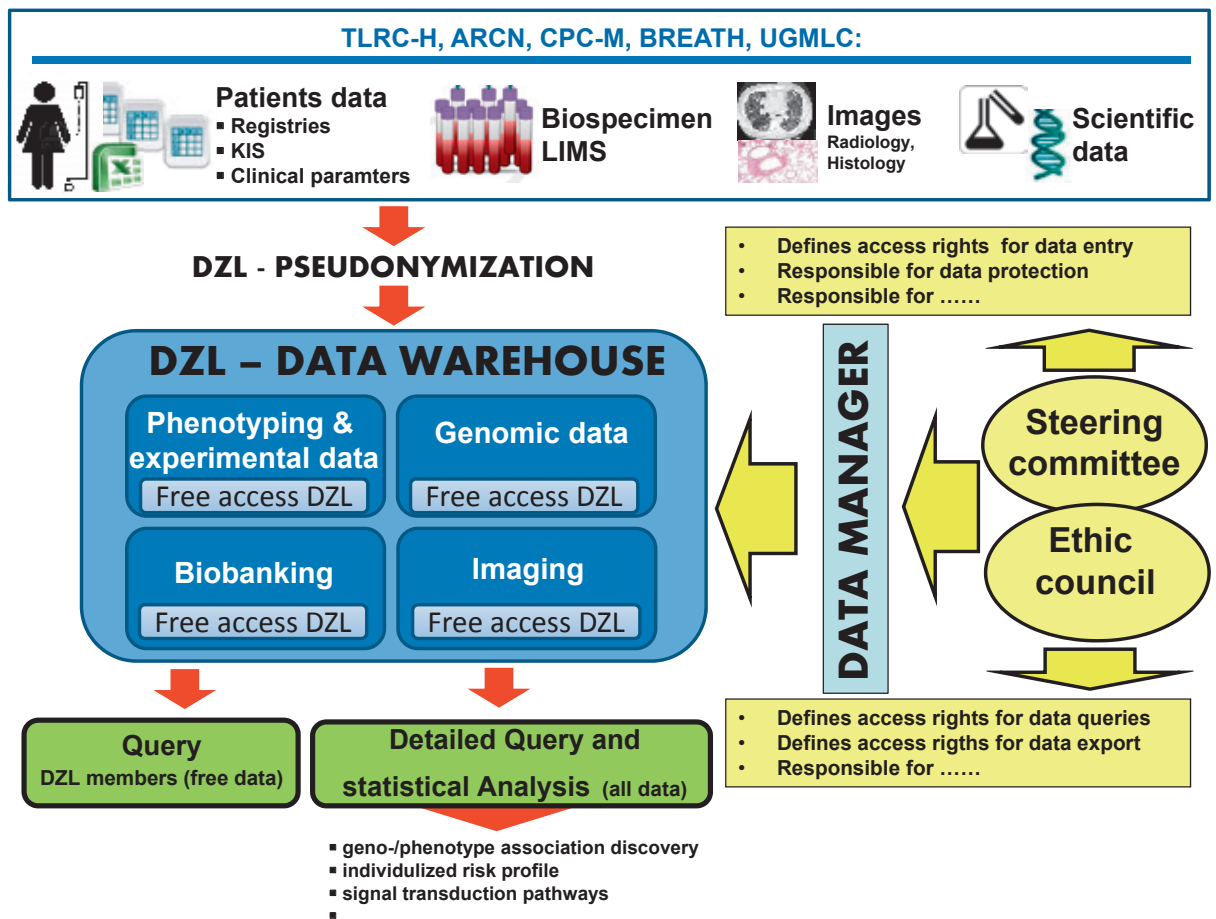


Abbildung 3: Konzept zur IT-Struktur und zum IT-Management

Plattform Imaging

Wissenschaftliche Koordinatoren

Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor (TLRC),
Prof. Dr. Matthias Ochs (BREATH),
Prof. Dr. Heinz Fehrenbach (ARCN)
ARCN, BREATH, CPC-M, TLRC, UGMLC
22

Teilnehmende DZL-Partnerstandorte Anzahl beteiligter DZL-PIs

Übersicht

Ein breites Spektrum innovativer bildgebender Verfahren in Mikroskopie und Radiologie steht Wissenschaftlern heute zur Verfügung, um mehr Erkenntnisse über die Entstehung und Entwicklung von Krankheiten zu gewinnen sowie um die Wirksamkeit von Medikamenten zu beobachten und den Entwicklungsprozess neuer Medikamente zu unterstützen.

Die Plattform Imaging hat sich dem Ziel verschrieben, die Verfügbarkeit verschiedener Bildgebungstechnologien innerhalb des DZL sicherzustellen und den Einsatz von Bildgebung für die Forschung zu erleichtern. „Imaging“ soll dabei als das Zusammenwirken von bildgebenden Verfahren unterschiedlicher Techniken, unterschiedlicher Auflösung und unterschiedlicher Größenordnung im präklinischen, translationalen und klinischen Bereich verstanden werden.

In 2013 hat sich das in Heidelberg aufgebaute Büro zur zentralen Koordination der Plattform als Bindeglied zwischen den Verbundpartnern, den Vertretern der Disease Areas und der Geschäftsstelle des DZL bewährt. Erste Maßnahmen zur Verbesserung der Transparenz und zur Erleichterung der Kommunikation konnten umgesetzt werden und haben die Weichen für eine gut funktionierende Interaktion zwischen der Plattform Imaging und den Disease Areas des DZL gestellt.

Sichtbarkeit

Die Plattform nutzt die DZL-Website um sich selbst vorzustellen. Im Vordergrund stehen dabei ihre Mission, ihre Aufgaben und Herausforderungen, aber auch das Service-Angebot, mit dem sie den Einsatz von Bildgebung in den Arbeitsgruppen und Projekten des DZL fördern und unterstützen möchte.

Transparenz

Eine Vielzahl von Dokumenten steht registrierten Anwendern im DZL-Intranet zur Verfügung. Unter anderem sind hier Geräte- und Expertiselisten der verschiedenen Standorte für Radiologie und Mikroskopie, die Geschäftsordnung der Image Bank, die Preis-Empfehlungen der Plattform Imaging für den Gebrauch von Großgeräten im Rahmen klinischer Studien und die Protokolle der letzten Besprechungen zu finden.

Kommunikation

PIs des DZL und ihre Mitarbeiter, die entweder direkt mit Imaging zu tun haben, oder sich im Rahmen ihrer eigenen Projekte mit Imaging beschäftigen, haben die Möglichkeit, in den E-Mail Verteiler der Plattform aufgenommen zu werden, um stets über die aktuellen Imaging-Aktivitäten informiert zu sein. Rund 100 DZL-Mitglieder haben sich bis zum Ende des Jahres 2013 bereits in den Verteiler eingetragen. Zur Erleichterung der Kommunikation zwischen den Disease Areas und der Plattform Imaging wurde eine Kontaktliste mit Ansprechpartnern für Radiologie und Mikroskopie an jedem DZL-Standort erstellt. Diese steht auf der Internetseite des DZL zum Download bereit.

Ziele im Jahr 2013 – Plattform Imaging

Ziel 1 – Struktur und Organisation

- Pflege des E-Mail-Verteilers
- Aktualisierung der Geräte- und Expertise-Listen
- Etablierung regelmäßiger Telefonkonferenzen
- Erstellung eines Konzepts für ein jährliches Treffen der Plattform Imaging und Durchführung des ersten zweitägigen Meetings am Standort Gießen mit Teilnehmern aus Radiologie und Mikroskopie

Ziel 2 – Basisdokumente

- Geschäftsordnung der Bilddatenbank (Image Bank)
- Preisliste (Empfehlungen für radiologische Untersuchungen an Großgeräten wie CT und MRT im Rahmen prospektiver klinischer DZL-Studien)

Ziel 3 – Methodenaustausch

- Entwicklung eines Konzepts zum Methodenaustausch auf Basis der bereits erstellten und noch zu erstellenden Dokumente, den regelmäßigen Telefonkonferenzen, Meetings, Workshops und Webinars

Ziel 4 – Bilddatenbank (Image Bank)

- Installation der Datawarehouse-Lösung i2b2

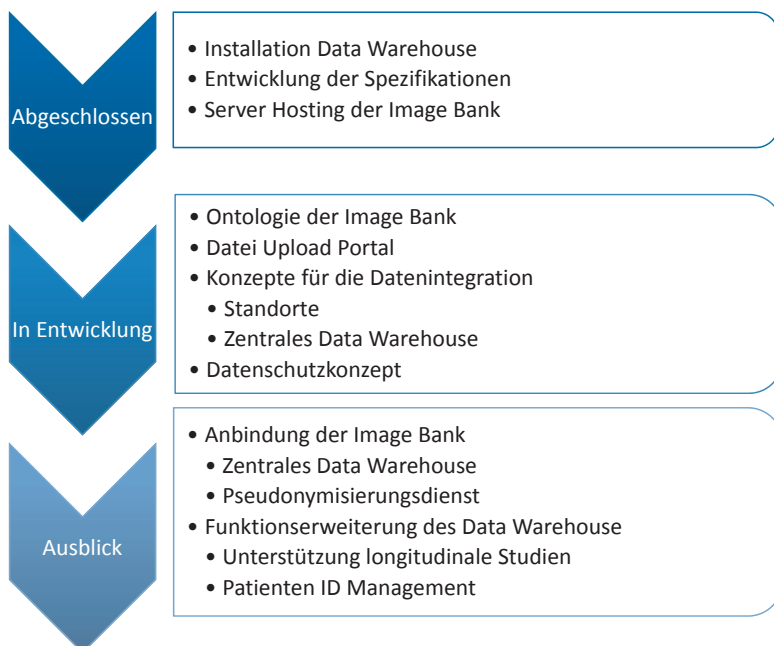


Abbildung 1: Überblick Image Bank 2013

Durch die zukünftige Integration der Image Bank in das zentrale DZL-Datawarehouse, wird i2b2 (Informatics for Integrating Biology & the Bedside) als Datawarehouse-Lösung der Image Bank installiert. Mit der Verwendung von i2b2 lässt sich die Image Bank an das zentrale Datawarehouse anbinden. Die für i2b2 notwendige Ontologie zur Strukturierung der Daten, wurde aus dem zuvor entwickelten minimalen Datensatz abgeleitet.

Der Datenaustausch der Standorte mit der Image Bank erfolgt durch ein Datei-Upload-Portal. Ein nachgeschaltetes Image File-Management-Portal dient dazu, die Daten vor dem Upload in das Datawarehouse zu indizieren sowie die korrekte Pseudonymisierung der Daten zu überprüfen.

Zusätzlich werden Funktionen in das Image File-Management-Portal implementiert, um automatisierte quantitative Analysen (Postprocessing) zu initiieren.

Ebenfalls in 2013 wurden Konzepte entwickelt, mit denen die Image Bank an das zentrale Datawarehouse sowie den Pseudonymisierungs-Service angebunden werden kann.

Zur besseren Unterstützung longitudinaler Studien innerhalb der Image Bank werden Funktionen implementiert, die den Verlauf von Datenerhebungen besser abbilden können. Des Weiteren wird ein ID-Management-System in die Image Bank integriert.

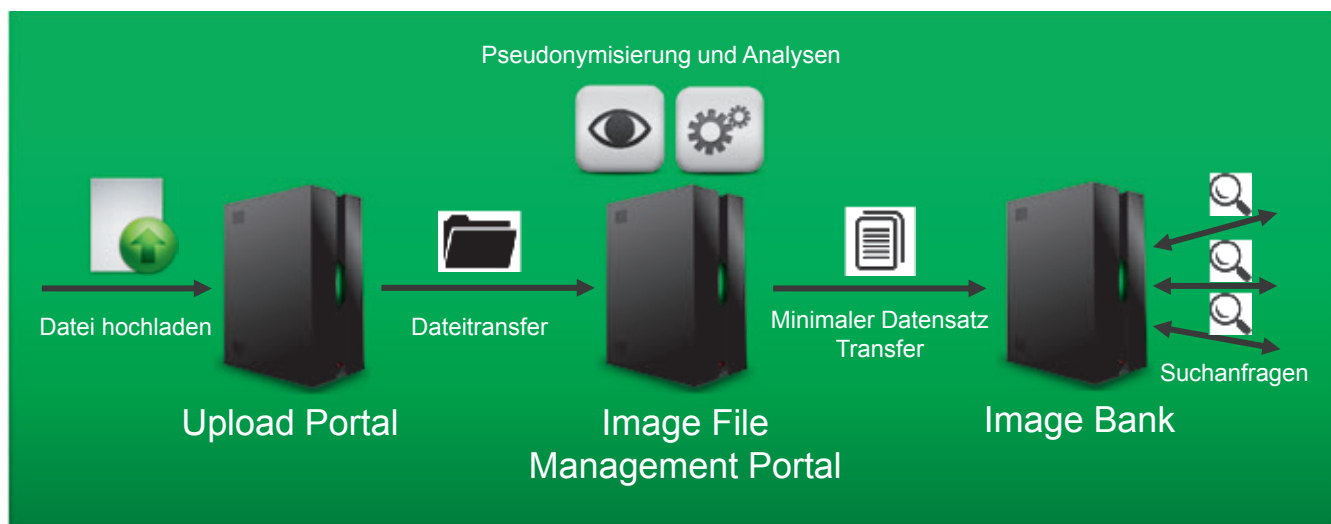


Abbildung 2: Prozess Datei-Upload bis zur Indizierung in der Image Bank

Forschungshighlight 1: Mikroskopie

Ein 3D-Zellkultursystem zur Erstellung komplexer Profile von invasiven Zellen.

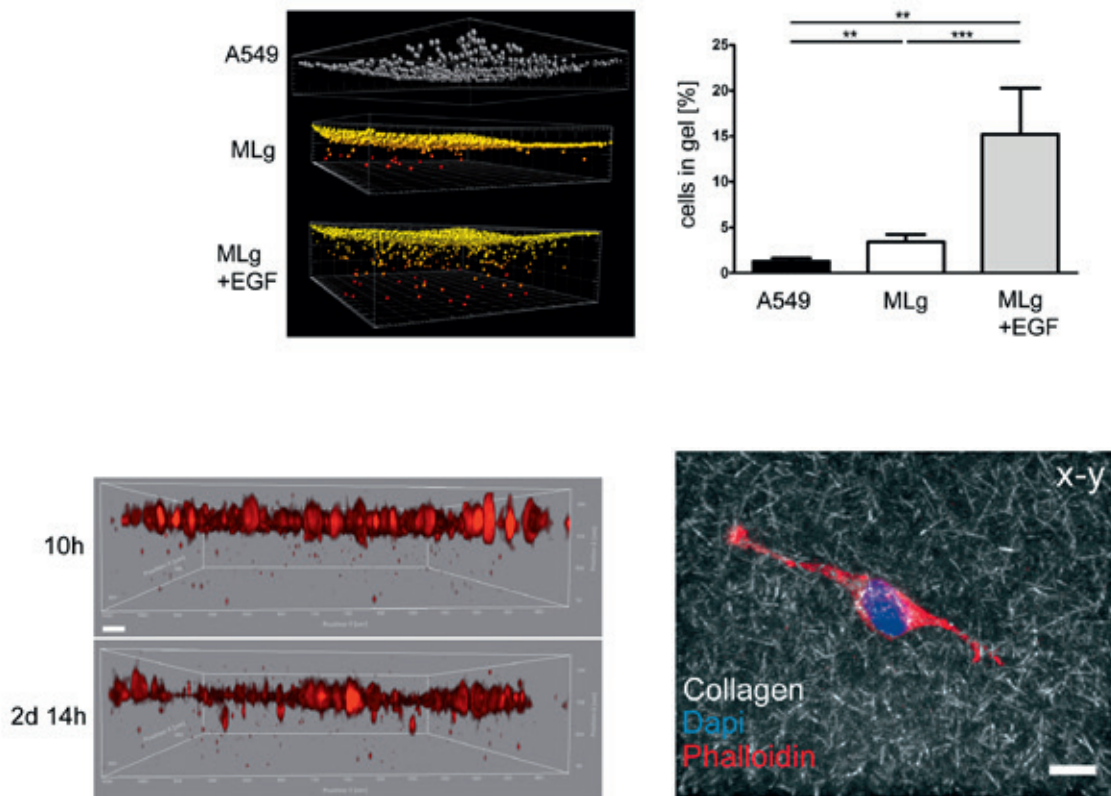


Abbildung 3: Die fehlgeleitete Migration/Invasion von Fibroblasten spielt eine zentrale Rolle in der Initiation und Progression von Tumormetastasierung und fibrotischen Prozessen. Um die Invasion von Zellen detailliert untersuchen zu können, wurde in der vorliegenden Publikation ein neuartiger Assay entwickelt. Damit können unterschiedliche Bedingungen im Hochdurchsatz-Verfahren analysiert werden. Dabei wurden Zellen auf der Oberfläche eines Kollagengels in einer 96-Well-Platte kultiviert. Nach einer Inkubation von 72 Stunden wurde mit Hilfe einer Software die Anzahl der Zellen bestimmt, die in das Gel eingewandert sind. Die Behandlung der Zellen mit dem epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) führte zu einem signifikanten Anstieg der Zellen, die in das Gel einwanderten. Die aktive Einwanderung von lebenden Fibroblasten konnte durch eine konfokale 4D-Bildgebung („4D live-cell imaging“) bestätigt werden. Des Weiteren konnten invasive und nicht-invasive Fibroblasten getrennt isoliert und molekulare Profile von beiden Phänotypen erstellt werden.

(Quelle: Burgstaller G, Oehrle B, Koch I, Lindner M, Eickelberg O. Multiplex profiling of cellular invasion in 3D cell culture models, *PLoS One*. 2013 May 9; 8(5): e63121.)

Forschungshighlight 2: Radiologie

Diagnose von Lungenemphysemen mittels Röntgen-Dunkelfeldbildungung

Das Lungenemphysem stellt eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität weltweit dar. Die morphologischen Veränderungen im Lungengewebe sind allerdings mit konventioneller Röntgen-Absorptionsbildgebung schwer zu erfassen, insbesondere in Frühstadien der Erkrankung.

In der vorgestellten Studie wurden Transmissions-, Phasenkontrast- und Dunkelfeld-Streusignale von Mäusen mit einem neuartigen, kompakten gitterbasierten Dunkelfeldscanner erfasst. Hierbei konnten durch das Emphysem hervorgerufene mikroskopische Strukturver-

änderungen des Lungengewebes durch eine kombinierte Verteilungsanalyse der Transmissions- und Dunkelfeldsignale nachgewiesen werden. Somit kann die Kombination von Dunkelfeldröntgenaufnahmen mit herkömmlichen Röntgenaufnahmen einen neuartigen und nicht-invasiven Zugang zur Diagnose von Emphysemen ermöglichen.

Die multidisziplinären Arbeiten wurden durch das DZL, das Munich-Centre for Advanced Photonics (Exzellenzcluster der DFG) und den European Research Council (ERC) gefördert.

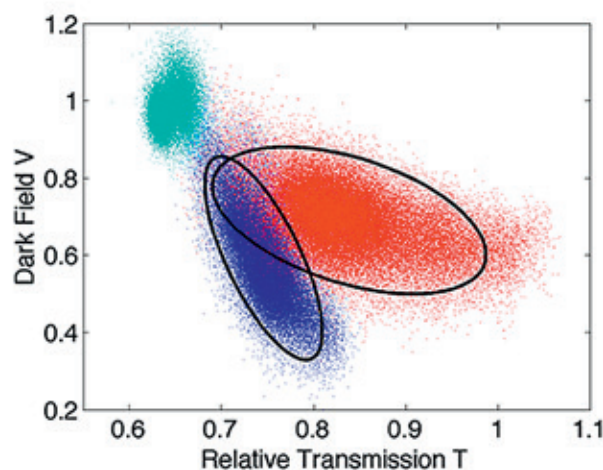
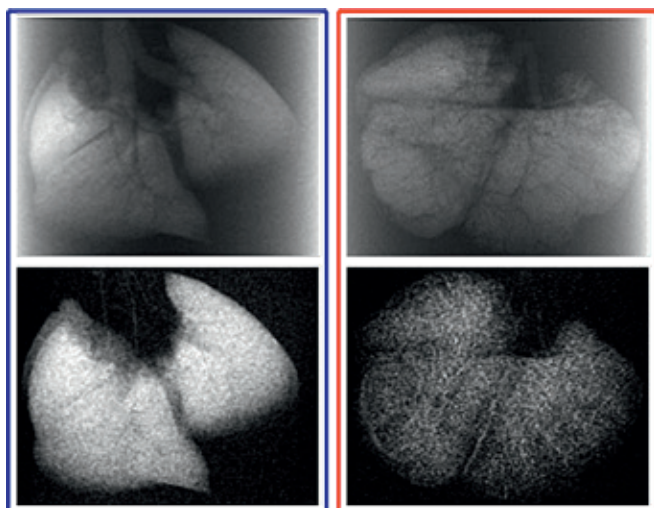


Abbildung 4: Das Bild zeigt eine gesunde Lunge (links, blau) und eine Lunge mit Emphysem (rechts, rot). Während es sehr schwierig ist, die Erkrankung anhand von nur konventionellen Transmissionsbildern (obere Reihe) zu detektieren, liefert das Dunkelfeld eine viel bessere Auftrennung. Die beste Möglichkeit Emphyseme zu detektieren erhält man allerdings, wenn man die beiden Signale kombiniert. Das Diagramm auf der rechten Seite zeigt die Signale für drei gesunde Lungen (dunkelblau) und drei Lungen mit Emphysem (rot).

Quellen:

1. Yaroshenko, A. et al. Pulmonary Emphysema Diagnosis with a Preclinical Small-Animal X-ray Dark-Field Scatter-Contrast Scanner. *Radiology* (2013).
2. Schleede, S. et al. Emphysema diagnosis using X-ray dark-field imaging at a laser-driven compact synchrotron light source. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, 17880–17885 (2012).

Anzahl der Publikationen der DZL-Wissenschaftler im Jahr 2013 – Plattform „Imaging“: 57

Ausgewählte Publikationen - Mikroskopie

1. Hussong J, Lindken R, Faulhammer P, Noreikat K, Sharp KV, Kummer W, Westerweel J. Cilia-driven particle and fluid transport over mucus-free mice tracheae. *Journal of Biomechanics* 2013; 46: 593-598.
2. Muhlfield C, Ochs M. Quantitative microscopy of the lung: A problem-based approach. Part 2: Stereological parameters and study designs in various diseases of the respiratory tract. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology* 2013; 305: L205-221.
3. Ochs M, Muhlfield C. Quantitative microscopy of the lung: A problem-based approach. Part 1: Basic principles of lung stereology. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology* 2013; 305: L15-22.

Ausgewählte Publikationen - Radiologie

1. Lederlin M, Puderbach M, Muley T, Schnabel PA, Stenzinger A, Kauczor HU, Heussel CP, Herth FJ, Hoffmann H, Dienemann H, Weichert W, Warth A. Correlation of radio- and histomorphological pattern of pulmonary adenocarcinoma. *The European Respiratory Journal* 2013; 41: 943-951.
2. Vogel-Claussen J, Renne J, Hinrichs J, Schonfeld C, Gutberlet M, Schaumann F, Winkler C, Faulenbach C, Krug N, Wacker FK, Hohlfeld JM. Quantification of pulmonary inflammation after segmental allergen challenge using turbo-inversion recovery-magnitude magnetic resonance imaging. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014; 189: 650-657.
3. Wielputz MO, Weinheimer O, Eichinger M, Wiebel M, Biederer J, Kauczor HU, Heussel CP, Mall MA, Puderbach M. Pulmonary emphysema in cystic fibrosis detected by densitometry on chest multidetector computed tomography. *PloS One* 2013; 8: e73142.

DZL-Ausschuss für klinische Studien

Sowohl im Jahr 2012 als auch in 2013 hat das DZL innovative klinische Studien gefördert, die durch Wissenschaftler initiiert worden sind. Die Verteilung der Gelder wurde anhand eines kompetitiven Bewerbungsverfahrens vorgenommen. Auf Empfehlung des Ausschusses für klinische Studien (Clinical Trial Board) beschloss der Vorstand im Jahr 2013 die Förderung folgender klinischer Studien:

| koordinierende PIs | Disease Area | Titel |
|----------------------------------|--|---|
| Behr/Günther | DPLD | Exploratory Efficacy and Safety Study of oral pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF in lung fibrosis) |
| Seeger/Voswinckel | COPD | Palifermin inhalation as add-on therapy for advanced COPD and emphysema (inhalation toxicology study funded only) |
| Kauke/Winter/ Neurohr/Schramm | Lungenerkrankungen im Endstadium (ELD) | Impact of de-novo donor-specific antibodies on short- and long-term survival following single and double lung transplantation |
| Herold/Lohmeyer | Pneumonie und akutes Lungen- versagen (ALI) | Promotion of host defense and alveolar barrier regeneration by inhaled GM-CSF in patients with pneumonia-associated ARDS |
| Lindner | Lungenkrebs (LC)/ Lungenerkrankungen im Endstadium (ALI) | Phase II Study of pleurectomy/decortication and hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) or hyperthermic saline lavage for mesothelioma |

Seit 2012 werden bereits klinische Studien der Krankheitsbereiche Zystische Fibrose, Lungenkrebs und COPD gefördert.

Mitglieder des DZL-Ausschusses für klinische Studien (Clinical Trial Board) sind Prof. Dr. Norbert Krug (BREATH), Prof. Dr. Hossein Ardeschir Ghofrani (UGMLC), Prof. Dr. Jürgen Behr (CPC-M), Prof. Dr. Klaus F. Rabe (ARCN) und Prof. Dr. Michael Thomas (TLRC).

Technologietransfer-Konsortium des DZL

Ein Ziel des DZL ist es, Forschungsergebnisse erfolgreich in die klinische Praxis zum Nutzen der Patienten zu übertragen. Die Übertragung erfordert letztlich die Umwandlung der Entwicklungen in kommerzielle Anwendungen. Geistiges Eigentum ist ein wichtiger Bestandteil des Vermarktungsprozesses und das DZL setzt sich für das strategische Management seines geistigen Eigentums ein.

Obwohl es einfach erscheint, ist das strategische Management des geistigen Eigentums eine große Herausforderung, da sich das DZL als Forschungsverbund aus einer Vielzahl auch unabhängiger Partner mit unterschiedlichen organisatorischen und rechtlichen Strukturen zusammensetzt. Dabei müssen zum einen die Interessen des DZL geschützt werden und zum anderen ist es gleichzeitig wichtig, die Unabhängigkeit seiner Mitgliedsinstitute und ihrer vielfältigen Strukturen zu berücksichtigen.

Um eine systematische und effektive Nutzung der Forschungsergebnisse zu gewährleisten, gründete das DZL im Jahr 2013 das Technologietransfer-Konsortium. Das Konsortium besteht aus Repräsentanten der Technologietransfer-Organisationen aller DZL-Partnereinrichtungen. Den Vorsitz des Konsortiums haben Dr. Peter Stumpf, Geschäftsführer der Firma TransMIT GmbH, und Dr. Christian Stein, Geschäftsführer der Firma Ascenion GmbH, gemeinsam inne. Kontaktpersonen von Seiten des DZL sind Prof. Werner Seeger, Sprecher des DZL und Direktor des UGMLC, und Dr. Annegret Zurawski, Koordinatorin des Standortes BREATH. Zum Technologietransfer-Konsortium des DZL gehören die folgenden Institutionen:

- Ascenion GmbH
- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Stabsstelle Technologietransfer
- EMBLEM Technology Transfer GmbH
- Fraunhofer-Gesellschaft, Abteilung Patente und Lizenze
- Max-Planck-Innovation GmbH
- technology transfer heidelberg GmbH
- TransMIT GmbH

Ziel des Konsortiums ist es, „one face to the customer“ für Wissenschaft und Industrie zu sein sowie eine effiziente und effektive Kapitalisierung von DZL-Verwertungen sicherzustellen. Neben der Bereitstellung von Schulungen für Wissenschaftler dazu, wie mögliche Erfindungen erkannt und geschützt werden können, bietet das Konsortium folgende Leistungen an:

- Sammeln von Kennzahlen zur Anzahl der Erfindungsmeldungen, Patentanmeldungen, die Anzahl und den jeweiligen Typ der Verwertungsverträge und die Höhe der Verwertungseinnahmen, die zum Thema Lungenforschung bei den Partnerinstitutionen des DZL aufkommen sowie die zugehörigen Unterlagen
- Abstract-Screening vor dem DZL-Jahrestreffen und dem Internationalen DZL-Symposium
- Abstract Screening-„Hotline“, damit DZL-Wissenschaftler auch bei Bedarf nachfragen können
- Überprüfung der Inhalte von Verwertungsvereinbarungen
- Target-Beratung und Beratung zur Vorbereitung der Wissenschaftler auf wissenschaftliche Begutachtungen durch die BfArM, um potenzielle Verfahrensfehler im Vorfeld zu vermeiden



Kooperation und Kollaboration

2. DZL-Jahrestreffen in Bad Nauheim

Kooperationen und Kollaborationen sind für den Erfolg des DZL von zentraler Bedeutung. Ein stets mit Spannung erwartetes Ereignis ist das interne Jahrestreffen. Das 2. DZL-Jahrestreffen fand am 29. und 30. Januar 2013 in Bad Nauheim statt. Während des umfangreichen Treffens kamen knapp 400 DZL-Forscher zusammen, um die aktuellsten Erkenntnisse auszutauschen und über die Entwicklungen in den Disease Areas und Plattformen zu diskutieren. Sechs Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats des DZL waren anwesend, um Feedback zu geben, den DZL-Vorstand zu beraten und sich an der Bewertung

der ausgestellten Poster zu beteiligen. Während der zwei beim Jahrestreffen erstmals stattfindenden Poster-Sessions wurden insgesamt mehr als 100 Poster von den Nachwuchsforschern präsentiert. Die Poster-Preisträger des Jahrestreffens 2013 waren:

- Elie El Agha – UGMLC
- Christina Mauritz – BREATH
- Rafiq Amir – UGMLC
- Florian Veit – UGMLC
- Michael Wanzel – UGMLC



CAPNETZ

CAPNETZ
STIFTUNG



Im Jahr 2013 nahm das DZL die CAPNETZ-Stiftung (Kompetenznetzwerk „Ambulant Erworbene Pneumonie“) als neuen assoziierten Partner auf. CAPNETZ ist ein in Deutschland ansässiges Forschungsnetzwerk, das wissenschaftliche Arbeiten zum Thema „ambulant erworbene Pneumonie“ (engl. Community Acquired Pneumonia=CAP) und zu anderen akuten Infektionen der unteren Atemwege fördert. CAP geht mit hohem Sterblichkeitsrisiko einher und ist die sechst häufigste Todesursache in Deutschland. Allein in Deutschland erkranken pro Jahr rund 800.000 Menschen an CAP, ca. ein Drittel dieser muss stationär behandelt werden.

Die Ziele von CAPNETZ sind die Optimierung der Behandlung von Patienten mit CAP sowie die Entwicklung von therapeutischen Empfehlungen und Richtlinien. Es werden Daten zu Krankheitserregern und deren Resistenz sowie Informationen zur Diagnose und Therapie von Patienten mit CAP gesammelt. Die CAPNETZ-Datenbank ist die umfangreichste CAP-Datenbank der Welt und enthält Informationen sowie Bioproben von mehr als 10.000 Patienten.

Nationale Kooperationen

Das DZL ist an mehreren nationalen Forschungsverbänden beteiligt. Im Jahr 2013 wurde das DZL Vollmitglied der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (TMF e. V.). DZL-Wissenschaftler nutzen die Plattform und haben an Workshops sowie Symposien der TMF aktiv teilgenommen. Darüber hinaus kooperiert das DZL intensiv mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP). Drei DZL-Vorstandsmitglieder sind im International

Advisory Board der Zeitschrift der DGP („Pneumologie“) vertreten und mehrfach jährlich veröffentlichen das DZL dort innerhalb seiner eigenen „Mitteilungsseiten“ Neuigkeiten des Zentrums. Im März 2013 hat sich das DZL mit einem Infostand und Vorträgen am 54. Kongress der DGP in Hannover beteiligt. Für Nachwuchswissenschaftler, die außerhalb des DZL tätig sind, wurden zudem DGP-Stipendien für 3-monatige Forschungsaufenthalte an DZL-Standorten vergeben. Der erste Stipendiat war Dr. Christoph Tabeling von der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Er arbeitete im Labor von Prof. Dr. Norbert Weissmann am DZL-Standort UGMLC in Gießen.

Internationale Zusammenarbeit – Deutsch-Französische Lungenschule des DZL

Die Deutsch-Französische Lungenschule ist offiziell im September 2013 gestartet. Diese Initiative wird sowohl vom französischen als auch vom deutschen Ministerium für Forschung gefördert. In Zusammenarbeit mit dem Nationalen Institut für Gesundheit und medizinische Forschung in Frankreich (Institut national de la santé et de la recherche médicale, Inserm) bietet das DZL wissenschaftlichem Nachwuchs die Möglichkeit zum direkten bilateralen Austausch. Jeweils ein deutscher und ein französischer Partner werden gemeinsam an einem Projekt arbeiten und wechselseitige Aufenthalte in den Forschungseinrichtungen verbringen. Geplant sind außerdem übergreifende Workshops, Symposien sowie Winter bzw. Summer Schools, die deutschen sowie französischen Doktoranden und PostDocs ein Forum bieten sollen, neue Methoden und wissenschaftliche Ansätze zu erlernen, sich auszutauschen und ein Netzwerk an internationalen Kontakten aufzubauen, das für eine weitere erfolgreiche Karriere grundlegend ist.

Insgesamt stehen fünf Stipendien für Post-Doktoranden in Deutschland zur Verfügung, d. h. je eines pro DZL-Standortverbund. Dabei werden 50% der Mittel vom BMBF und



Deutsch-Französisches Summer Retreat 2013 in Tours

50% von dem Institut, in dem der jeweilige Postdoktorand arbeitet, getragen. Eine entsprechende Anzahl an Postdoc-Stellen in Frankreich ist von Inserm zugesichert worden. Die Teilnehmer der Deutsch-Französischen Lungenschule können zudem an den gemeinsam vom Münchener Standort CPC und Inserm ausgerichteten CPC/Inserm-Retreats teilnehmen.

Vom 16. bis 19. September 2013 trafen sich rund 190 Doktoranden, Postdoktoranden und erfahrene Wissenschaftler von Inserm (dem französischen Institut national de la santé et de la recherche médicale) und dem DZL zum Deutsch-Französischen Lungen-Treffen „CPC-M-Inserm Summer Retreat“ in Tours (Frankreich). Dieser wurde ge-

meinsam von INSERM und der Münchener CPC Research School organisiert.

Das Programm bestand aus Vorträgen und Poster-Sessions zu Themen wie Asthma & Allergie, COPD und Emphysem, Lungenentzündung und Lungenfibrose und gab jungen Wissenschaftlern die Möglichkeit, ihre Forschungsprojekte vorzustellen und hochrelevante wissenschaftliche Fragen mit allen Teilnehmern zu diskutieren. Das Rahmenprogramm in der schönen Studentenstadt von Tours trug zum aktiven Austausch der Teilnehmer untereinander bei.

Deutsch-Französische Lungenschule – Tandemprojekte

Die Projekte der Standorte CPC-M und UGMLC sind im Jahr 2013 initiiert worden, die drei weiteren werden im Jahr 2014 beginnen. Die fünf ausgewählten Projekte sind:

ARCN

- Projektthema: „Severe Adult Asthma“
- Projektleiter in Deutschland: Klaus F. Rabe, LungenClinic Grosshansdorf
- Projektleiter in Frankreich: Pascal Chanez, Département des Maladies Respiratoires, AP-HM, Laboratoire d'immunologie INSERM CNRS U 1067, UMR 7733, Aix Marseille Université, Marseille

BREATH

- Projektthema: „Non-proteolytic Functions of Alpha-1-Antitrypsin“
- Projektleiter in Deutschland: Tobias Welte/Sabine Janciauskiene, Medizinische Hochschule Hannover
- Projektleiter Frankreich: Gabriel Thabut: Service de Pneumologie B et Transplantation Pulmonaire, Hôpital Bichat, Paris

CPC-M

- Projektthema: „Functional and morphological abnormalities of bronchial and alveolar epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)“
- Projektleiter in Deutschland: Oliver Eickelberg, Comprehensive Pneumology Center, Helmholtz Zentrum München
- Projektleiter in Frankreich: Marina Pretolani/Michel Aubier: Inserm U700 – Physiopathology and Epidemiology of Respiratory Insufficiency, Paris

TLRC

- Projektthema: „Imaging and quantitative analysis of the airways and airway remodeling in chronic obstructive lung diseases“
- Projektleiter in Deutschland: Hans-Ulrich Kauczor, Universitätsklinikum Heidelberg
- Projektleiter in Frankreich: François Laurent, Unité d'Imagerie Thoracique et Cardiovasculaire, Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, Pessac

UGMLC

- Projektthema: „Epigenetic mechanisms in inflammation and vascular remodeling of pulmonary arterial hypertension“
- Projektleiter in Deutschland: Soni Savai Pullamsetti/Werner Seeger, Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim
- Projektleiter in Frankreich: Frédéric Perros/Marc Humbert, Inserm Univ. Paris-Sud UMRS 999, Centre Chirurgical Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson

Nachwuchsförderung und Chancengleichheit

Das DZL setzt sich für die Ausbildung und Karriereförderung junger Wissenschaftler ein. Neben Nachwuchsgruppenleiter-Stellen, W2-Professuren und der Deutsch-Französischen Lungenschule, bietet das DZL verschiedene Optionen an, die vielversprechende junge Lungenforscher unterstützen. Jeder DZL-Standort hat Graduierten- und

medizinische Ausbildungs-Programme. Junge DZL-Forscher haben Zugang zu den bereits existierenden Graduiertenprogrammen an jedem Standort. Zudem sind die Nachwuchswissenschaftler aktiv in nationale und internationale Konferenzen sowohl innerhalb als auch außerhalb des DZL eingebunden.

Standortspezifische Programme

ARCN

- Graduiertenzentren der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und der Universität zu Lübeck
- Graduiertenprogramme (Graduiertenkollegs, GRK) an den beiden Universitäten, die aus der DFG Exzellenzinitiative hervorgegangen sind und die Lungengrundlagenforschung beinhalten:
 - „Modulation of Immunity“
 - „Genes, Environment, Inflammation“
- Borstel Biomedical Research School (BBRS) des Forschungszentrums Borstel
 - Initiative, die sich vollkommen auf die Lungenforschung spezialisiert hat
 - Enthält wissenschaftliche Themen, Soft Skills und Mentorenprogramm für PhD-Studenten

BREATH

- „Hannover Biomedical Research School (HBRS)“, die folgende Programme anbietet:
 - „Molecular Science“
 - „Regenerative Medicine“
- „HBRS Structured Medical Doctors' Program (Struc-Med Program)“
 - Möglichkeit zu 9-monatigem Forschungsaufenthalt im Labor
 - Wissenschaftliche Vorlesungen, Soft-Skill-Kurse, Mentorenprogramme
- Alle jungen Forscher, die an DZL-Projekten mitarbeiten, können vierteljährlich an den von BREATH organisierten Kolloquien teilnehmen.

CPC-M

- Forschungskolleg „Lung Biology and Disease“
 - Internationales und interdisziplinäres MD/PhD-Programm
 - Erforschung der Biologie der Lunge und deren Erkrankungen an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und klinischer Medizin
 - 3-Jahres-Programm mit naturwissenschaftlichem Lehrplan, Mentorenprogrammen und der Arbeit an Spitzenforschungsprojekten
- Munich Medical Research School (MMRS)
 - Zentrale Einrichtung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, übergreifende Struktur für alle Promovierenden des Bereichs
 - Programm für die Promotion zum Dr. med.
- Helmholtz Graduate School Environmental Health (HELENA)
 - Wissenschaftliche Ausbildung in den Bereichen Lungenbiologie, Lungenkrankheiten und in verwandten Gebieten
 - Karriereförderung und Training in den Bereichen Management, Führung und Kommunikation

TLRC

- „Hartmut Hoffmann-Berling International Graduate School of Molecular and Cellular Biology (HBIGS)“
 - Bietet Training in Grundkursen, hochanspruchsvolle Technologien der Lebenswissenschaften, Soft Skill-Kurse und Mentorenprogramme
- Forschungsprojekte in TLRC-Laboren
- monatliche Forschungsseminare mit geladenen Vortragenden aus dem DZL oder aus anderen nationalen oder internationalen Forschungsinstitutionen

UGMLC

- „UGMLC School“: übergreifendes Dachprogramm für die Ausbildung der Lungenforscher der Justus-Liebig-Universität Gießen, der Philipps-Universität Marburg und des Max-Planck-Instituts für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim
- Justus-Liebig-Universität Gießen: „Molecular Biology and Medicine of the Lung Program (MBML-Programm)“
- Max-Planck Institut für Herz und Lungenforschung Bad Nauheim: „International Max Planck Research School for Heart and Lung Research (IMPRS-HLR)“
- Die UGMLC School bietet auch Soft-Skill-Kurse und Mentorenprogramme

Chancengleichheit

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.

Lungeninformationsdienst



Der Lungeninformationsdienst (LID) mit Sitz am Helmholtz-Zentrum München ist ein wichtiger Bestandteil des DZL. Er bereitet neue Forschungsergebnisse sowie Patienteninformationen allgemein verständlich für die Öffentlichkeit auf. Zudem möchte der 2011 gegründete LID die Wahrnehmung für Lungenerkrankungen stärken. Im Jahr 2013 veröffentlichte der Lungeninformationsdienst über 120 Nachrichten auf seinem Online-Portal und hatte rund 1800 Abonnenten des monatlichen Newsletters oder einzelner RSS-Feeds. Wesentliche Grundlage für diese Nachrichten sind Publikationen zu patientenrelevanten Themen in bekannten Fachjournalen, darunter ein wachsender Anteil mit DZL-Autorenschaft. Auf großes Interesse stoßen auch die regelmäßig veröffentlichten Experteninterviews zu aktuellen Fragen der Lungenforschung, darunter im Jahr 2013 auch die Interviews mit den DZL-Wissenschaftlern Prof. Tobias Welte (BREATH), Prof. Klaus F. Rabe (ARCN) und Prof. Jürgen Behr (CPC-M). Über seine monatlichen Themenschwerpunkte lenkt der Lungeninformationsdienst den Blick ebenfalls auf aktuelle Fragen oder auch einzelne Krankheitsbilder, darunter in 2013 insbesondere Pneumonien, Endstage Lung Diseases sowie verschiedene seltene Lungenerkrankungen wie das „Kartagener Syndrom“ oder die „Lymphangioliomyomatose“. Neben den rein wissenschaftlichen Inhalten erhalten Patienten im Online-Portal auch aktuelle Informationen über patientenrelevante Veranstaltungen, Ankündigungen von interessanten TV- und Radiobeiträgen sowie Empfehlungen zu neu erschienener Patientenliteratur.

Die Besucherzahlen des Online-Portals www.lungeninformationsdienst.de sind im Jahr 2013 von monatlich 21.700 unterschiedlichen Besuchern im Januar auf bereits 41.000 im November angestiegen. Auch im Google-Ranking konnte sich der Lungeninformationsdienst deutlich verbessern.

Mit dem Ziel, auch die Patienten zu informieren, die selbst keinen Zugriff auf das Online-Angebot haben, hat der

Lungeninformationsdienst eine neue Publikationsreihe aufgelegt. Unter dem Titel „Das Wichtigste in Kürze“ informieren zweiseitige Faktenpapiere in aller Kürze über den aktuellen Stand des Wissens zu einzelnen Krankheitsbildern, Diagnosemethoden, Therapieansätzen oder anderen wichtigen Fragestellungen. Die ersten fünf Faktenkarten im haltbaren, beschichteten „Arztkittelformat“ sind nun zu den Bereichen „Pollenallergien“, „COPD“, „Asthma“, „Lungenfibrose“ und „Lungenmedikamente“ erschienen und können beim LID bestellt werden.

Patienten-Informationsforen sind ein weiterer wichtiger Teil des Lungeninformationsdienstes. Im Jahr 2013 veranstaltete der LID zwei Patienten-Informationsforen in München. Bei der ersten Veranstaltung im Juli drehte sich alles um das „Entzündungsgeschehen bei chronischen Lungenerkrankungen“ wie Mukoviszidose, Asthma oder COPD. Aus dem DZL nahmen PD Dr. Claus Neurohr (CPC-M), Prof. Rudolf Jörres (CPC-M) und Prof. Marcus Mall (TLRC) als Referenten teil. Auf dem zweiten Patientenforum im Dezember zum Thema „Leben mit COPD“ referierten als Vertreter des DZL Prof. Holger Schulz (CPC-M), Prof. Tobias Welte (BREATH) und Prof. Klaus F. Rabe (ARCN). Die Veranstaltungen stießen auch überregional auf großes Interesse – pro Veranstaltung nahmen bis zu 100 Interessenten teil. Für Patienten, die selbst nicht teilnehmen können, stehen die Vorträge als Videos bzw. Präsentationen online bereit. Der LID beteiligte sich 2013 zudem mit Informationsständen an weiteren Veranstaltungen, wie z. B. am Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) sowie erstmals am Symposium Lunge, die mit 2700 Teilnehmern größte deutsche Patientenveranstaltung für Lungenerkrankte. Der LID interagiert auch aktiv mit Patientenorganisationen und versucht diese möglichst direkt in seine Planung einzubeziehen, um Feedback und Anregungen zu erhalten („Runder Tisch des Lungeninformationsdienstes“, ca. zweimal jährlich). Der Lungeninformationsdienst hat ein Team von zwei Wissenschaftsredakteurinnen, die durch zahlreiche WissenschaftlerInnen, KlinikerInnen und DZL-MitarbeiterInnen unterstützt werden.

Internationales DZL-Symposium 2013

Internationales DZL-Symposium 2013

Das 2. Internationale DZL-Symposium fand am 4. und 5. Oktober zusammen mit der „3rd Munich Lung Conference“ zum Thema „Lung Aging: Molecular Mechanisms and Clinical Relevance“ im Leonardo Royal Hotel in München statt. Die Konferenz wurde vom Institut für Lungenbiologie/Comprehensive Pneumology Center München (CPC) organisiert und finanziell sowohl vom HMGU, dem DZL e.V. sowie vom DZL-Standort München und der Helmholtz Research School „Lung Biology and Disease“ unterstützt.

Mit der thematischen Ausrichtung der Konferenz trafen die Organisatoren einen Trend - die erste internationale Konferenz zum Thema Alterungsmechanismen der Lunge war mit circa 200 Teilnehmern sehr gut besucht und wurde von allen Beteiligten als ausgesprochen innovativ und informativ beurteilt. Trotz der deutlichen, wissenschaftlich belegten Evidenz für das altersbedingte Auftreten und den altersabhängigen Verlauf von Lungenerkrankungen ist die Forschung in diesem Bereich weltweit unterrepräsentiert.

Die Konferenz bot Gelegenheit zum interdisziplinären wissenschaftlichen Austausch bei 29 Vorträgen international renommierter Referenten und ausgewählter Wissenschaftler sowie bei drei Postersessions mit insgesamt knapp 90 Postern. Das DZL war nicht nur ein wichtiger Sponsor der Konferenz, sondern hat zusätzlich auch DZL-Posterpreise für junge Nachwuchswissenschaftler zur Verfügung gestellt. Die diesjährigen Preisträger waren: Peter Rauschkolb (UGMLC/MPI Bad Nauheim), Marc Kästle (CPC-M/HMGU) und Nora Pfister (CPC-M/HMGU). Viele der Teilnehmer setzten die wissenschaftlichen Gespräche auf dem „Bavarian Evening“ in oktoberfestlicher Hüttenatmosphäre fort und nutzen die lockere Atmosphäre, um bestehende Netzwerke aufzufrischen und neue Kontakte zu knüpfen. DZL-Wissenschaftler nutzten die Konferenz zudem für Arbeitstreffen ihrer Disease Areas und Plattformen.



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 (BMBF) die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) ins Leben gerufen. Diese Zentren wurden als Langzeitpartnerschaften zwischen ebenbürtigen Mitgliedern, Universitäten mit Universitätskliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen aufgestellt. Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung nutzen bereits bestehende Kompetenzen und tragen so in signifikantem Maße dazu bei, Wissenslücken zu schließen und Prävention, Diagnose und Behandlung von Krankheiten zu verbessern.

Das Ziel ist, möglichst wirksame Therapien für Patienten zu entwickeln. Die Forschungspolitik der Zentren betont die enge Zusammenarbeit zwischen der Grundlagenforschung und 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

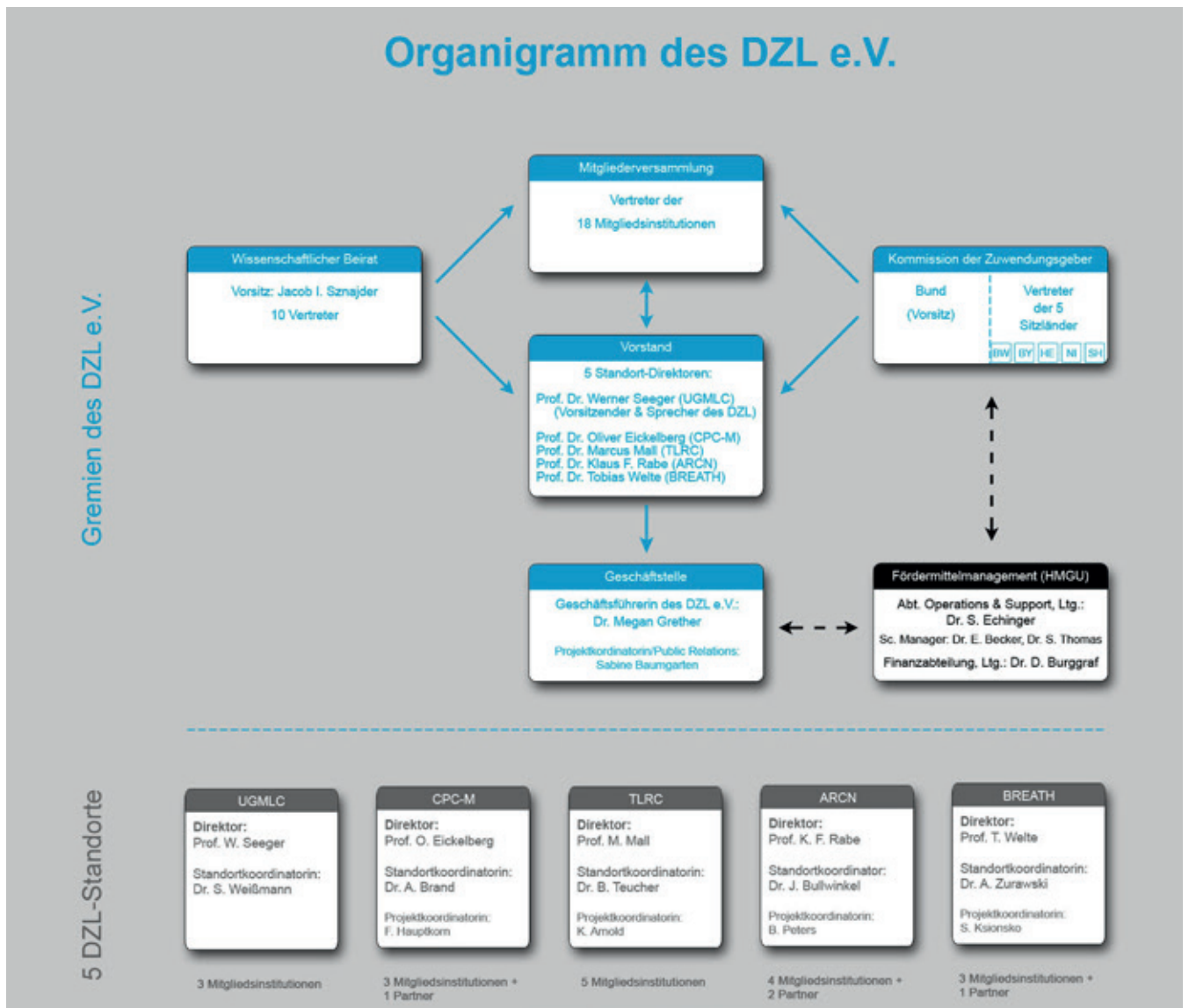
in den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung die internationale Wettbewerbsfähigkeit des Forschungsstandortes Deutschland verbessern. Damit wird das Land attraktiver für junge Forscher – sowohl aus Deutschland als auch aus aller Welt.

Im Jahr 2009 wurden das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) gegründet. 2011 sind vier weitere Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung gestartet: 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.

Organisationstruktur des DZL

Im Deutschen Zentrum für Lungenforschung arbeiten 200 leitende Wissenschaftler und deren Arbeitsgruppen aus 22 universitären und außeruniversitären Spitzenforschungseinrichtungen an fünf Standortverbänden gemeinsam an der Bekämpfung von Lungenkrankheiten. Das DZL wird von einem fünfköpfigen Vorstand geleitet. Ein internationaler wissenschaftlicher Beirat unterstützt den Vorstand und die Mitglieder in wichtigen wissenschaftlichen und organisatorischen Angelegenheiten. Die Mitgliederver-

sammlung und die Kommission der Zuwendungsgeber stellen weitere bedeutende organisatorische Gremien des Vereins DZL dar. Wissenschaftliche und administrative Aktivitäten des DZL koordiniert die Geschäftsstelle in Gießen in Zusammenarbeit mit den einzelnen Standorten. Die übergeordnete finanzielle Verwaltung erfolgt durch das 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 unterstützen die Mitarbeiterinnen den Vorstand bei der Verwaltung und Koordination aller Forschungsförderungsmaßnahmen. Die Geschäftsstelle organisiert zudem verschiedene Sitzungen der Gremien, Konferenzen, die Berichterstattung und sie koordiniert die interne sowie externe Kommunikation. Kurzum – die Geschäftsstelle stellt den Anlaufpunkt für alle DZL-relevanten Angelegenheiten dar. Die fünf dezentralen StandortkoordinatorInnen und deren MitarbeiterInnen arbeiten dabei eng mit der Geschäftsstelle zusammen und unterstützen die Verwaltung des DZL.

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

Geschäftsführerin:

Dr. Megan Grether
megan.grether@innere.med.uni-giessen.de
Tel.: +49 (0)641 99-46 724

Projektkoordinatorin/Public Relations:

Sabine Baumgarten
sabine.baumgarten@dzl.de
Tel.: +49 (0)641 99-46 721



DZL-Standortkoordinatoren und DZL-Geschäftsstelle (v. l. n. r.): B. Teucher, A. Zurawski, J. Bullwinkel, M. Grether, S. Weißmann, A. Brand, S. Baumgarten

Der Vorstand des DZL

Der Vorstand des DZL setzt sich aus den Direktoren der fünf Standorte zusammen. Der Vorsitzende und Sprecher des 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).



DZL-Vorstand (v. l. n. r.): O. Eickelberg, T. Welte, K. Rabe, W. Seeger, M. Mall

Fördermittelmanagement

Die Aufgaben des Fördermittelmanagements (FMM) hat das Helmholtz Zentrum München (HMGU) übernommen. Das FMM-Team ist mitverantwortlich für die Koordination, Konzipierung und Beratung des DZL hinsichtlich Finanzfragen und Zuwendungsrecht. Es setzt die Weiterleitung der Zuwendungsmittel zur Projektförderung auf Grundlage des BMBF-Zuwendungsbescheides um. Die DZL-Wissenschaftler werden vom Fördermittelmanagement bei der Beantragung, Bewirtschaftung und Führung des Budgetplans sowie der Verwendungsnachweise der vom HMGU weitergeleiteten Mittel beraten. Die Aufgaben umfassen dabei die Prüfung der Anträge auf Ausgabenbasis (AZA), Mittelumwidmungen sowie Zwischen- und Verwendungsnachweise unter Berücksichtigung des Zuwendungsrechts. Dem BMBF gegenüber ist das Fördermittelmanagement

verpflichtet, die Mittelabflüsse, die Ergebnisse der Nachweisprüfungen sowie die Wirtschafts- und Investitionspläne vorzulegen.

Zurzeit ist das FMM ein interdisziplinäres Team mit 6 MitarbeiterInnen aus den Bereichen Finanzen (Dr. Dorothea Burggraf, Claudia Fricke, Katrin-Alexandra Pickl) und Wissenschaft (Dr. Stefan Echinger, Dr. Eva Becker, Dr. Silke Thomas).

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 zur Verfügung gestellt, die verbleibenden 10% von den jeweiligen Bundesländern, in denen sich die DZL-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.



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT,
FORSCHUNG UND KUNST

Bayerisches Staatsministerium für
Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst



Niedersächsisches Ministerium
für Wissenschaft und Kultur

Ministerium für Bildung
und Wissenschaft
des Landes Schleswig-Holstein



HESSEN



Hessisches Ministerium
für Wissenschaft und Kunst

Der Wissenschaftliche Beirat des DZL

Der Wissenschaftliche Beirat des DZL setzt sich aus international herausragenden Experten der Lungenforschung zusammen. Mindestens einmal jährlich tagt der Beirat und nimmt eine strategische Evaluierung des DZL vor. Zu den zehn Mitgliedern des Wissenschaftlichen Beirats gehören:

Peter J. Barnes

Professor und Leiter der Lungen- und Bronchialheilkunde, Imperial College London, UK

Rachel Chambers

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

Jeffrey M. Drazen

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

Stuart Elborn

Professor für Lungen- und Bronchialheilkunde, Direktor des Cystic Fibrosis-Zentrums, Belfast City Hospital, Präsident der European Cystic Fibrosis Society (ECFS), Zentrum für Infektion und Immunität, Queen's University Belfast, IRL

Mark Gladwin

Leiter der Abteilung Pneumologie, Allergie und Intensivmedizin, Direktor des Institutes für vaskuläre Medizin, University of Pittsburgh Medical Center, USA

Marlene Rabinovitch

Professorin für pädiatrische Kardiologie, Stanford University School of Medicine, USA

Susan Shurin

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

Stephen G. Spiro

Honorarprofessor, University College London Hospitals und The Royal Brompton Hospital, UK

Peter M. Suter

Akademien der Wissenschaften Schweiz, Centre Medical Universitaire, Universität Genf, CH

Jacob I. Sznajder

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

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

DIREKTOR

Prof. Dr. Tobias Welte

HEIDELBERG

TRANSLATIONAL LUNG
RESEARCH CENTER (TLRC)

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

DIREKTOR

Prof. Dr. Marcus A. Mall

Kiel
Borstel
Lübeck
Großhansdorf

BORSTEL/LÜBECK/KIEL/GROßHANSDORF

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

DIREKTOR

Prof. Dr. Klaus F. Rabe

Hannover

Marburg
Gießen
Bad Nauheim

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

DIREKTOR

Prof. Dr. Werner Seeger
Vorstandsvorsitzender und Sprecher des DZL

Heidelberg

München

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

DIREKTOR

Prof. Dr. Oliver Eickelberg

grau dargestellt: assoziierte Partner des DZL

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 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-PIs: 28

Forschungsprofil

Wissenschaftler und Ärzte des Airway Research Center North (ARCN) forschen schwerpunktmäßig an chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Lungenkrebs sowie Asthma und Allergien. Der translationale Forschungsverbund vereint die Expertise schleswig-holsteinischer Forschung und Medizin im Bereich der Pneumologie. Die LungenClinic Grosshansdorf als größte norddeutsche Fachklinik für Lungen- und Atemwegserkrankungen ist mit über 13.000 behandelten Patienten 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 zu Kiel, die sich unter anderem der Untersuchung des Asthmas im Tiermodell, der Analyse epigenetischer Ursachen von Lungenerkrankungen und neuartigen Bildgebungsmethoden verschrieben haben. Um die Verknüpfung von Klinik- und Grundlagenforschung zu stärken, wurde die Biomaterialbank Nord als gemeinsame, zentrale Infrastruktur eingerichtet. Die Quervernetzung der komplementär arbeitenden Partner soll so die kooperative Entwicklung translationaler Forschungsansätze unterstützen.

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 und Beatmungsmedizin (DGP)

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

Anzahl der DZL-PIs: 46

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-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 Wissenschaftler die Pathophysiologie allergischer Erkrankungen und haben hier Zugang zu einem hochmodernen Pollenexpositionsraum. Die Forscher der LUH 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 hat die weltweit umfangreichste CAP-Datenbank.

Comprehensive Pneumology Center Munich (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), Helmholtz Zentrum München
 antje.brand@helmholtz-muenchen.de
 Tel.: +49 (0)89 3187-4698

Anzahl der DZL-PIs: 37

Forschungsprofil

Im Comprehensive Pneumology Center München (CPC-M) haben sich das Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, die Ludwig-Maximilians-Universität mit ihrer Universitätsklinik und die Asklepios Fachkliniken München-Gauting zu einem der weltweit größten Zentren für die translationale Erforschung chronischer Lungenerkrankungen zusammengeschlossen. Das Helmholtz Zentrum München besitzt renommierte Expertise in der Verbindung von Grundlagenforschung und angewandter medizinischer Forschung. Die Ludwig-Maximilians-Universität ist eine der 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 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), welcher lungenrelevante Themen für die Öffentlichkeit aufbereitet und zur Verfügung stellt.

Translational Lung Research Center (TLRC)

Heidelberg

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

Prof. Dr. Marcus A. Mall



- Direktor des Translational Lung Research Center (sowohl des DZL-Standortes als auch der eigenständigen Institution TLRC)
- Direktor der Abteilung für Translationale Pneumologie
- Leiter der Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum

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-PIs: 34

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) und der außeruniversitären Forschungseinrichtungen Deutsches Krebsforschungszentrum und „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 häufiger angeborener und erworbener chronischer und maligner Lungenerkrankungen wie Mukoviszidose (Cystische Fibrose,

CF), COPD und Lungenkrebs. Ziel der Wissenschaftler ist es, neue therapeutische Angriffspunkte aufzufindig zu machen, die Diagnostik zu verbessern und weitere kausale Therapiemöglichkeiten zu entwickeln. In der Grundlagenforschung wird anhand von Tier- und Zellmodellen auf dem Gebiet der molekularen Ursachen chronischer Atemwegserkrankungen geforscht. Hierbei finden Next Generation-Sequencing sowie hochmoderne Techniken der Immun- und Molekularbiologie Anwendung. 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 (Mukus-Obstruktion) und chronischen Entzündung bei Mukoviszidose 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 DZL
- Direktor des DZL-Standortes UGMLC
- Direktor der Medizinischen Klinik II/Leiter der Abteilung für Innere Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen
- Direktor der Abteilung Entwicklung und Umbau der Lunge, Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim
- Sprecher des Exzellenzclusters „Cardio-Pulmonary System“ (ECCPS)

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-PIs: 55

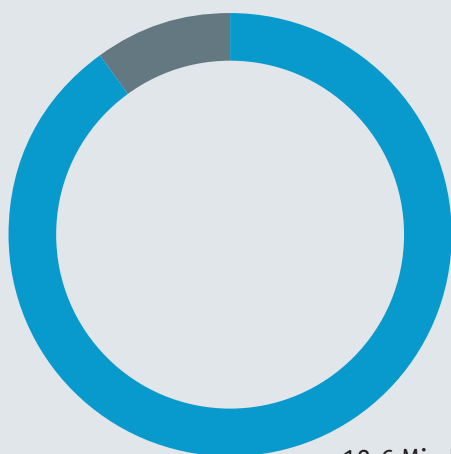
Forschungsprofil

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

Innerhalb des DZL ist das UGMLC Sitz der Geschäftsstelle sowie der DZL-Biobank- und Datenmanagement-Plattform.

Finanzen und Personal

1,4 Mio Euro



12,6 Mio Euro

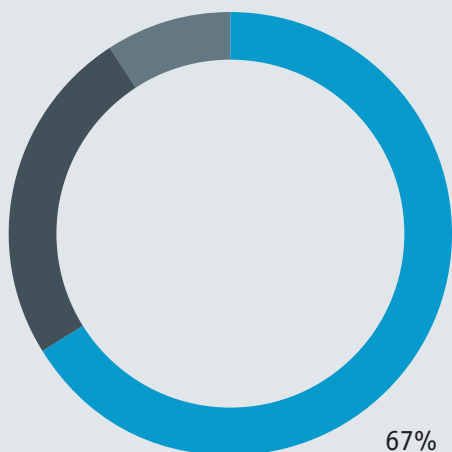
Gesamtfinanzierung

Das DZL wurde im Jahr 2013 mit insgesamt 14 Millionen Euro gefördert, 90% der Mittel wurden von der Bundesregierung zur Verfügung gestellt und 10% von den Bundesländern der jeweiligen DZL-Standortverbände. Die Finanzverwaltung wird vom DZL-Fördermittelmanagement am Helmholtz Zentrum München übernommen, welches die Projektgelder an die verschiedenen Partnerinstitutionen weiterleitet. Innerhalb der acht von DZL-Wissenschaftlern untersuchten Krankheitsgebiete werden mehr als 50 große Forschungsprojekte unterstützt.

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

9%

25%

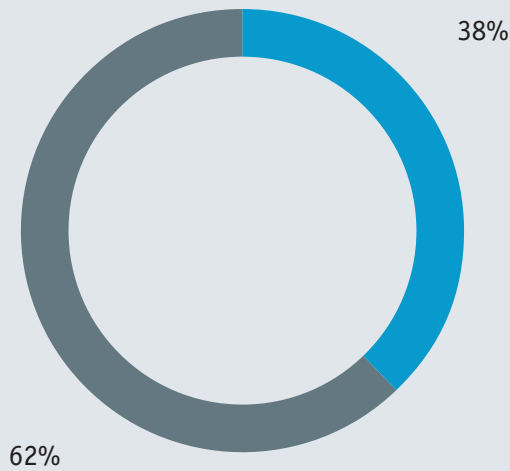


67%

Kostenaufteilung: DZL-Ausgaben 2013

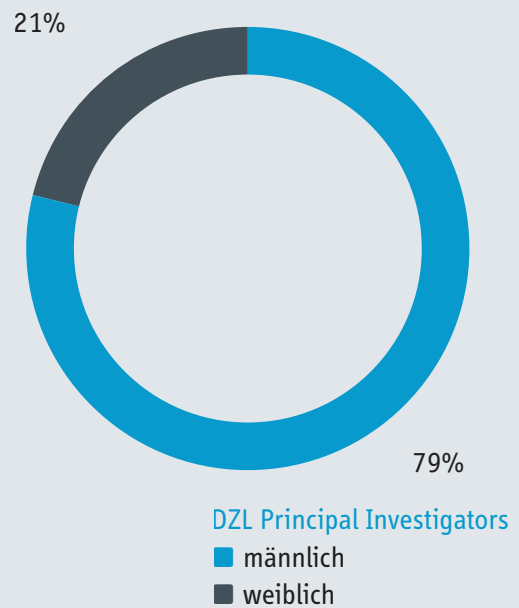
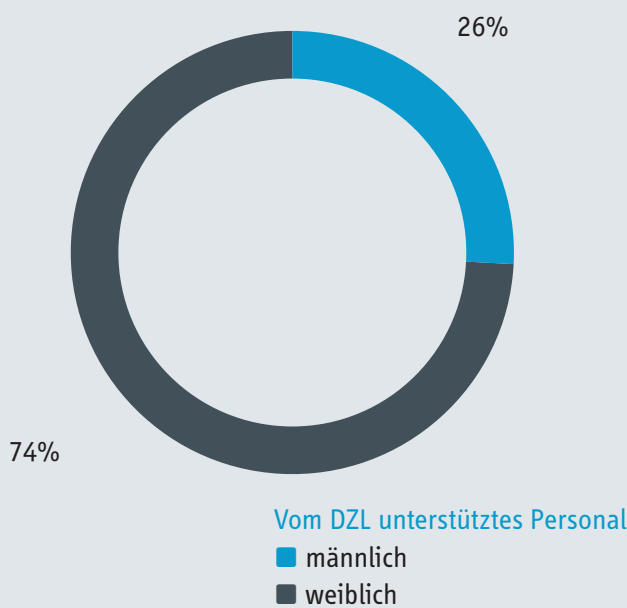
- Personal
- Sachmittel
- Investitionen

Kostenaufteilung: Ausgaben des DZL e. V. 2013



Der Verein DZL e. V. wird durch Mitgliedsbeiträge der zugehörigen Institutionen finanziert. Im Jahr 2013 stand ein Budget von 325.000 € zur Verfügung. Der Jahresabschluss und der Ergebnisbericht für das Jahr 2013 wurden vom Steuer- und Rechtsanwaltsbüro Haas & Haas (Gießen) angefertigt.

- Personal
- Sachmittel



Personal und Gleichstellung

Im Jahr 2013 erhielten 251 Beschäftigte der fünf Standortverbünde Unterstützung durch DZL-Gelder – verglichen mit dem Vorjahr sind dies 84 Personen mehr. Von diesen 251 Beschäftigten waren 129 wissenschaftliche Mitarbeiter und 122 technische bzw. administrative Mitarbeiter. 74% dieser Angestellten waren weiblich, was einen Anstieg von mehr als 4% gegenüber dem Jahr 2014 darstellt.

Im DZL arbeiten 200 Principal Investigators (PIs), wenngleich nicht alle dieser Arbeitsgruppenleiter DZL-Mittel erhalten. Im Jahr 2013 hat das DZL zahlreiche Anstrengungen unternommen, um die Anzahl der weiblichen PIs zu erhöhen. Von den 32 neuen DZL-PIs des Jahres 2013 waren 14 Personen Frauen. Der Anteil weiblicher PIs an der DZL-Faculty stieg auf 21% und somit bezogen auf das Vorjahr um 5%.

| Presisträger | Preis |
|--|---|
| Prof. Oliver Eickelberg CPC-M, Helmholtz Zentrum München, Klinikum der Universität München | Gay-Lussac-Humboldt-Preis 2013 |
| Prof. Dr. Andreas Günther (geteilter Preis), UGMLC, Justus-Liebig-Universität Gießen | Oskar-Medizinpreis 2013 |
| Dr. Soni Savai Pullamsetti UGMLC, Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim | Young Investigator Award beim „5th World Symposium on Pulmonary Hypertension“ in Nizza, Frankreich |
| Prof. Dr. Gesine Hansen (geteilter Preis), BREATH, Medizinische Hochschule Hannover | Eva Luise Köhler Forschungspreis für Seltene Erkrankungen 2013 |
| Prof. Dr. Didier Stainier UGMLC, Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim | Officier in l'Ordre de Léopold de Belgique |
| Dr. Frauke Stanke BREATH, Medizinische Hochschule Hannover | Adolf-Windorfer-Preis 2013 |
| Prof. Dr. Erika von Mutius CPC-M, Klinikum der Universität München | Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis 2013 |

Patente

Die Wissenschaftler des DZL arbeiten aktiv daran, wissenschaftliche Erkenntnisse in Erfindungen zu überführen. Im Folgenden finden Sie eine Auswahl veröffentlichter Patente von DZL-Wissenschaftlern (Prioritätsdatum in 2011 und später).

| DZL-Standort | Prioritätsdatum | Patent-Anmelder/-Inhaber | Titel u. Veröffentlichungsnummer |
|--------------|-----------------|---|---|
| CPC-M | 2012 | PLS-Design GmbH, Klinikum rechts der Isar, TU München, Helmholtz Zentrum München (Reinhard Bredehorst, Thomas Grunwald, Markus Ollert, Carsten Schmidt-Weber, Edzard Spillner) | Selective Local Inhibition of TNFR1-mediated Functions at the Site of Antigen/Allergen Presentation EP000002746396A1 US020140178474A1 |
| CPC-M | 2012 | PLS-Design GmbH, Klinikum rechts der Isar, TU München, Helmholtz Zentrum München (Reinhard Bredehorst, Thomas Grunwald, Markus Ollert, Carsten Schmidt-Weber, Edzard Spillner) | Controlled activation of complement components for use as endogenous adjuvant EP000002674167A1 US020130337045A1 |
| CPC-M | 2012 | PLS-Design GmbH, Klinikum rechts der Isar, TU München, Helmholtz Zentrum München (Reinhard Bredehorst, Thomas Grunwald, Markus Ollert, Carsten Schmidt-Weber, Edzard Spillner) | Modulation of effector T cell responses by local depletion of complement component C3 EP000002674168A1 US020130337044A1 |
| CPC-M | 2012 | F. Hoffmann LaRoche GmbH, Ludwig-Maximilians-Universität München (Carole Bourquin, Rafaella Castoldi, Stefan Endres, Christian Klein, Sebastian Kobold, Gerhard Niederfellner, Claudio Sustmann) | Bispecific antibody molecules with antigen-transfected T-cells and their use in medicine WO002013113615A1 |
| TLRC | 2012 | Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg (Marcus A. Mall, Raman Agrawal, Martina Muckenthaler) | Micro-RNA-148b in Pathogenesis and as New Therapeutic Target in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD an CF) WO2013/174692 |

| DZL- Standort | Prioritäts- datum | Patent-Anmelder/-Inhaber | Titel u. Veröffentlichungsnummer |
|------------------|----------------------|--|--|
| UGMLC | 2012 | Carsten Kirschning, Stefan Bauer, Hubertus Hochrein, Bavarian Nordic A/S (Carsten Kirschning, Hubertus Hochrein) | Agonists and antagonists of toll-like receptor (TLR) 13 WO002013117348A1 |
| UGMLC | 2012 | Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. (Stefan Offermanns, Boris Strlic, Dagmar Schumacher, Nina Wettschureck) | Novel Therapeutic target for the prevention of tumour metastases EP000002641969A1 WO002013139940A1 |
| ARCN | 2011 | Medizinisches Laserzentrum Lübeck GmbH, Thorlabs GmbH, Universität zu Lübeck (Christian Lührs, Dierck Hillmann, Peter Koch, Alfred Vogel, Gereon Hüttmann) | Method for Optical Tomography EP127176022 US 201161508831 P |
| BREATH | 2011 | Medizinische Hochschule Hannover (Ulrich Martin, Christina Mauritz) | Novel Method for the Production of Differentiated Respiratory Epithelial Cells AU002012213402A1 EP000002670841A1 US020140017691A1 |
| BREATH | 2011 | Medizinische Hochschule Hannover (Axel Haverich, Mathias Wilhelmi, Thomas Aper) | Method and Device for Producing a Bioartificial Tissue Construct WO002013091865A1 |
| BREATH | 2011 | Medizinische Hochschule Hannover (Axel Haverich, Mathias Wilhelmi, Thomas Aper) | Method for Producing a Biological Tissue Construct and Use of Specifically Obtained Autologous Cells DE102011112955A1 WO002013037349A1 |

| DZL- Standort | Prioritäts- datum | Patent-Anmelder/-Inhaber | Titel u. Veröffentlichungsnummer |
|------------------|----------------------|---|---|
| CPC-M | 2011 | Ludwig-Maximilians-Universität München, Universität Basel, Schweizerisches Tropic- und Public Health Institut, Universität für Bodenkultur Wien (Erika von Mutius, Charlotte Braun- Fahländer, Wolfgang Kneifel) | Raw milk preparation for use for preventing or treatment of Asthma and other allergic diseases in infants and children EP000002548457A1 WO002013011040A1 |
| UGMLC | 2011 | Activaero GmbH (Tobias Gessler, Thomas Schmehl, Werner Seeger, Robert Voswinckel) | Administration of iloprost as an aerosol bolus AU002012247562A1 |
| UGMLC | 2011 | Indiana University Research And Technology Corporation (Matthias Clauss, Irina Petrache, Robert Voswinckel) | Monoclonal antibody and antigens for diagnosing and treating lung disease and injury WO002012170929A3 |

Impressum

Herausgeber

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL e.V.)
Geschäftsstelle
Aulweg 130, 35392 Gießen, Deutschland
Tel. +49 (0)641 – 99-46721, E-Mail: contact@dzl.de
www.dzl.de

Vorstand

Prof. Dr. Werner Seeger (Vorsitzender)
Prof. Dr. Oliver Eickelberg
Prof. Dr. Marcus A. Mall
Prof. Dr. Klaus F. Rabe
Prof. Dr. Tobias Welte

Geschäftsführerin

Megan Grether, PhD

Redaktion

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL e.V.)

Förderer:



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT,
FORSCHUNG UND KUNST

Bayerisches Staatsministerium für
Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst



Niedersächsisches Ministerium
für Wissenschaft und Kultur

Ministerium für Bildung
und Wissenschaft
des Landes Schleswig-Holstein



HESSEN



Hessisches Ministerium
für Wissenschaft und Kunst



Deutsches Zentrum für
Lungenforschung

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL e.V.)

Geschäftsstelle

Aulweg 130, 35392 Gießen, Deutschland

contact@dzl.de

www.dzl.de

© August 2014