



Deutsches Zentrum für
Lungenforschung

DZG DEUTSCHE ZENTREN
DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

Deutsches Zentrum für Lungenforschung

JAHRESBERICHT

2014



Translationale Forschung im Kampf gegen weit verbreitete Lungenerkrankungen

Inhalt

Vorwort.....	2
Das DZL: Wissenschaft – Translation im Fokus der Forschung.....	3
Asthma und Allergien.....	4
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).....	8
Zystische Fibrose (Mukoviszidose).....	12
Pneumonie und akutes Lungenversagen.....	16
Diffuse parenchymatöse (interstitielle) Lungenerkrankung.....	20
Lungenhochdruck (pulmonale Hypertonie).....	24
Lungenerkrankungen im Endstadium.....	28
Lungenkrebs.....	32
Plattform Biobanking.....	36
Plattform Imaging / Bildgebende Verfahren.....	39
Clinical Trial Board und Klinische Studien im DZL.....	43
Technologietransfer-Konsortium des DZL.....	44
Kooperation und Kollaboration.....	46
Nachwuchsförderung und Chancengleichheit.....	48
Das DZL in der Öffentlichkeit.....	49
Preise und Auszeichnungen.....	50
Lungeninformationsdienst.....	52
Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung.....	53
Struktur des DZL.....	54
DZL-Partnerinstitutionen.....	56
Finanzen und Personal.....	62

Vorwort



Prof. Dr. Werner Seeger
Vorsitzender



Prof. Dr. Klaus F. Rabe



Prof. Dr. Tobias Welte



Prof. Dr. Marcus Mall



Prof. Dr. Oliver Eickelberg

Atemwegserkrankungen gehören zu den größten Herausforderungen des heutigen Gesundheitssystems. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zählt vier Lungenkrankheiten zu den zehn häufigsten Todesursachen. Atemwegserkrankungen sind für ein Sechstel aller weltweiten Todesfälle verantwortlich. Direkte primäre Ausgaben und Krankenhauskosten betragen allein in Europa (EU 28) jährlich 55 Milliarden Euro. Zählt man die Produktionsausfälle und die so genannten behinderungs bereinigten Lebensjahre (Disability-Adjusted Life Years, DALY) hinzu, so steigen die Kosten laut Schätzung der European Respiratory Society (ERS) auf über 380 Milliarden Euro pro Jahr. Trotz der dringenden Notwendigkeit gibt es für die meisten Atemwegserkrankungen bisher nur Therapien, die symptomatische Erleichterungen bieten, jedoch keine Heilung. Diese Daten machen deutlich, wie wichtig es ist, Atemwegserkrankungen gemeinsam und mit innovativen Mitteln zu erforschen. Mit der Mission „Translationale Forschung zur Bekämpfung weit verbreiteter Lungenerkrankungen“ unternimmt das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) bedeutende Schritte gegen einige der häufigsten Todesursachen der Welt. In diesem Bericht stellen wir die Highlights des Jahres 2014 heraus und fassen zahlreiche Erfolge des Forschungszentrums seit seiner Gründung zusammen. Mehr über das DZL und seine Aktivitäten zur Bekämpfung von Atemwegserkrankungen erfahren Sie auf den folgenden Seiten.

Im Namen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung,
Ihr DZL-Vorstand

Das DZL: Wissenschaft – Translation im Fokus der Forschung

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

Im Jahr 2014 arbeiteten 210 Projektleiter (Principal Investigators) und ihre Arbeitsgruppen im DZL zusammen an der Bekämpfung von Lungenerkrankungen mittels translationaler Forschung. Im DZL kooperieren 22 führende deutsche Forschungseinrichtungen an fünf Standorten. Die DZL-Standortverbände sind das „Airway Research Center North“ (ARC-N; Standort Borstel, Großhansdorf, Kiel und Lübeck), das „Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover“ (BREATH, Standort Hannover), das „Comprehensive Pneumology Center Munich“ (CPC-M, Standort München), das „Translational Lung Research Center Heidelberg“ (TLRC, Standort Heidelberg) und das „Universities of Giessen and Marburg Lung Center“ (UGMLC, Standort Gießen, Marburg und Bad Nauheim).

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

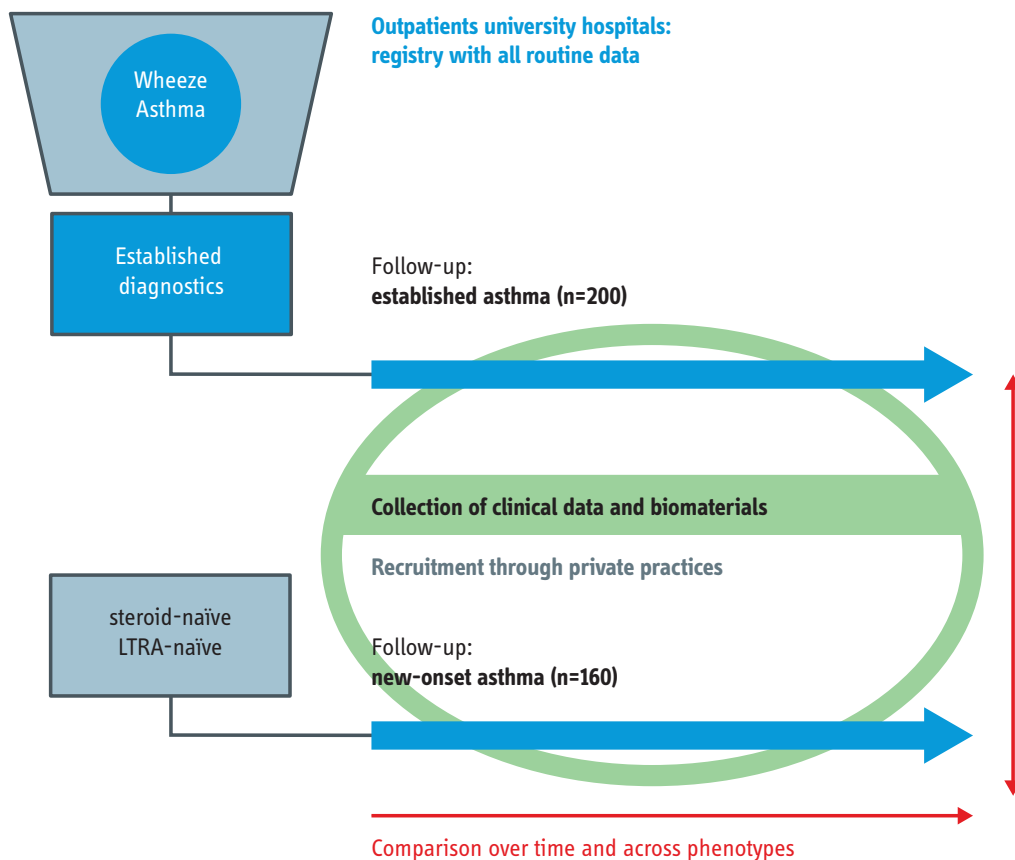


Asthma und Allergien

Disease Area-Koordinatoren	Prof. Dr. Heinz Fehrenbach (ARCN) Prof. Dr. Erika von Mutius (CPC-M)
Beteiligte DZL-Standorte	alle
Anzahl beteiligter DZL-Wissenschaftler	44

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 der Disease Area „Asthma und Allergien“.



Studiendesign des Kinder-Registers Asthma. LTRA: Leukotrienrezeptor-Antagonist.

Bereich Asthma und Allergien – Ziele bis einschließlich 2014

Ziel 1 – Deutsche kollaborative Asthmakohorte

- ▶ Aufbau eines Asthma- und Allergie-Patientenregisters, das die Lücke zwischen Asthma im Kindesalter und Asthma bei Erwachsenen überbrückt
- ▶ Umfassende klinische Charakterisierung der teilnehmenden Patienten
- ▶ Sammlung von Biomaterialien für die Hochdurchsatzverfahren
- ▶ Integration von klinischen und sogenannten „Omic-s“-Daten mittels systembiologischer Ansätze
- ▶ Testen von Biomarkern in populationsbasierten Kohorten

Ziel 2 – Mechanismen der Pathogenese distinkter Asthma-Phänotypen

- ▶ Translationale Modelle von Asthmaphänotypen
 - › Etablierung neuartiger, auch transgener phänotyp-spezifischer Mausmodelle für mechanistische (u.a. zur Rolle von Granulozyten, T-Zellen sowie B-Zellen bei der Pathogenese) sowie präklinische Studien
 - › Generierung von Drosophila-Modellen zur funktionellen Analyse neu identifizierter Asthma-Kandidatengene
 - › Etablierung eines Ex vivo-Modells der allergischen Immunantwort in humanen PCLS (Precision Cut Lung Slices / Lungenpräzisionsschnitte)
- ▶ 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 des Nervensystems mit Schlüsselfunktionen bei der Asthma-Pathogenese (Remodelling, Broncho-Konstriktion)
- › Analyse der Bedeutung des angeborenen Immunsystems bei der Entstehung distinkter Asthmaphänotypen
- › Identifizierung phänotyp-spezifischer Komponenten des adaptiven Immunsystems (Imprinting von Phänotypen, Zelldifferenzierung, Rolle spezifischer Zell-Subtypen, Chip-Zytometrie)
- › Identifikation neuer Biomarker und molekularer Targets für Asthma-phänotypen
- › Etablierung und Einsatz der Lipidomics-Plattform
- ▶ Genetik, Epigenetik und Mikrobiomanalyse
 - › Analyse des menschlichen Genoms und Epigenoms
 - › Vergleichende Mikrobiom-Analyse bei Asthmatikern aus einer Asthma-Kohorte
 - › Analyse epigenetischer Signaturen (insbesondere von Chromatin-Modifikationen) in humanen BAL (bronchoalveoläre Lavagen) und in Blutproben einer Asthma-Kohorte
 - › Etablierung und Einsatz einer Systembiologie-Plattform

Besondere Leistungen im Bereich Asthma und Allergien bis einschließlich 2014

Kooperative Kohorten

- » Ein Patientenregister (n=750), das für zukünftige klinische Studien genutzt werden soll, wurde etabliert. Hierfür wurden dieselben klinischen Protokolle an den drei beteiligten pädiatrischen DZL-Standorten verwendet (ARCN, BREATH, CPC-M).
- » Eine Transitionsklinik zur Untersuchung des Übergangs von pädiatrischem zu adultem Asthma wurde an den Standorten CPC-M und ARCN eingerichtet.
- » Ein umfassendes Protokoll für eine klinische Kohorte des pädiatrischen (KIRA; n=293) und des adulten (ERA; n=116) neu einsetzenden bzw. etablierten Asthmas wurde in Kraft gesetzt. Es beinhaltet standardisierte Instrumente, SOPs und Audits an den jeweiligen DZL-Standorten (ARCN, BREATH, CPC-M). Das Forschungsprogramm beinhaltet 'Deep phenotyping', die Sammlung von Biomaterialien zur Untersuchung der allergischen Sensibilisierung, von Immunantworten, Mikrobiom- Virom- und andere Omics-Daten, die Nachverfolgung von Exazerbationen, die integrierte Dateneingabe in die Plattform Webspirit sowie Biostatistik.
- » Enge Kooperationen mit der DA CF (gemeinsame Patientenfragebögen und Bioprobengewinnungsprotokolle) und dem Deutschen Zentrum für Infektionskrankheiten (DZIF) wurden aufgebaut.

Neuartige Technologien zur molekularen und zellulären Phänotypisierung

- » Etablierung von Kultivierungstechniken für primäre Humanzellen einschließlich SOPs für induziertes Sputum (Sewald & Braun, *Xenobiotica* 43:84, 2013)
- » Aufbau von Technologie-Einheiten für Transkriptome (ARCN), miRNA-Expressionsprofile (ARCN, CPC-M,

UGMLC), Lipidome (ARCN, UGMLC), Oberflächenproteome (CPC-M) und Chip-Zytometrie (BREATH) (Hennig et al., *JACI* 133:172, 2014; Kaeuferle et al, *Methods Mol Biol* 1169:121, 2014; Shevchuk et al., *J Proteome Res* 13:5230, 2014; Sittka et al., *Adv Exp Med Biol* 774:121, 2013)

Zelluläre Mechanismen der Asthma-Entwicklung

- » IL-31 – induziert durch IL-4 und IL-33 – verstärkt die allergische TH2-Entzündung, indem es inflammatorische Chemokine im Bronchialepithel induziert (Stott et al, *JACI* 132:446, 2013).
- » In der Taufliege *Drosophila* werden Komponenten des angeborenen Immunsystems einschließlich epithelialer Antworten durch das Allergen Der p 1 aktiviert. Dies deutet darauf hin, dass es sich bei allergen-vermittelter proteolytischer Spaltung um einen evolutionär alten Typ der Gefahrenerkennung handelt (Warmbold et al, *Jl* 190:366, 2013).
- » In der Maus unterscheidet sich die Regulation der Expansion von Dendritischen Zellen infolge einer pulmonalen Provokation mit Aeroallergenen zwischen Atemwegsschleimhaut und Parenchym (Veres et al, *Jl* 190:897, 2013).
- » Mittels Proteomtechnologie wurde ein Oberflächenproteomatlans für naive als auch aktivierte CD4-positive T-Zellen erstellt (Graessel et al, *Mol Cell Proteomics*, 2015 May 19 [Epub ahead of print]).

Ausgewählte Publikationen der DZL-Wissenschaftler im Bereich Asthma und Allergien bis einschließlich 2014

- Depner M, Fuchs O, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, Kaulek V, Roduit C, Weber J, Schaub B, Lauener R, Kabesch M, Pfefferle PI, Frey U, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, Braun-Fahrländer C, von Mutius E, Ege MJ; PASTURE Study Group. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 189:129, 2014
- 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. *J Allergy Clin Immunol* 133:172, 2014
- 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* 68:322, 2013
- Stott B, Lavender P, Lehmann S, Pennino D, Durham S, Schmidt-Weber CB. Human IL-31 is induced by IL-4 and promotes TH2-driven inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 132:446, 2013
- Brand S, Kesper DA, Teich R, Kilic-Niebergall E, Pinkenburg O, Bothur E, Lohoff M, Garn H, Pfefferle PI, Renz H. DNA methylation of TH1/TH2 cytokine genes affects sensitization and progress of experimental asthma. *J Allergy Clin Immunol* 129:1602, 2012
- Fuchs O, Genuneit J, Latzin P, Büchele G, Horak E, Loss G, Sozanska B, Weber J, Boznanski A, Heederik D, Braun-Fahrländer C, Frey U, von Mutius E; GABRIELA Study Group. Farming environments and childhood atopy, wheeze, lung function, and exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol* 130:382, 2012

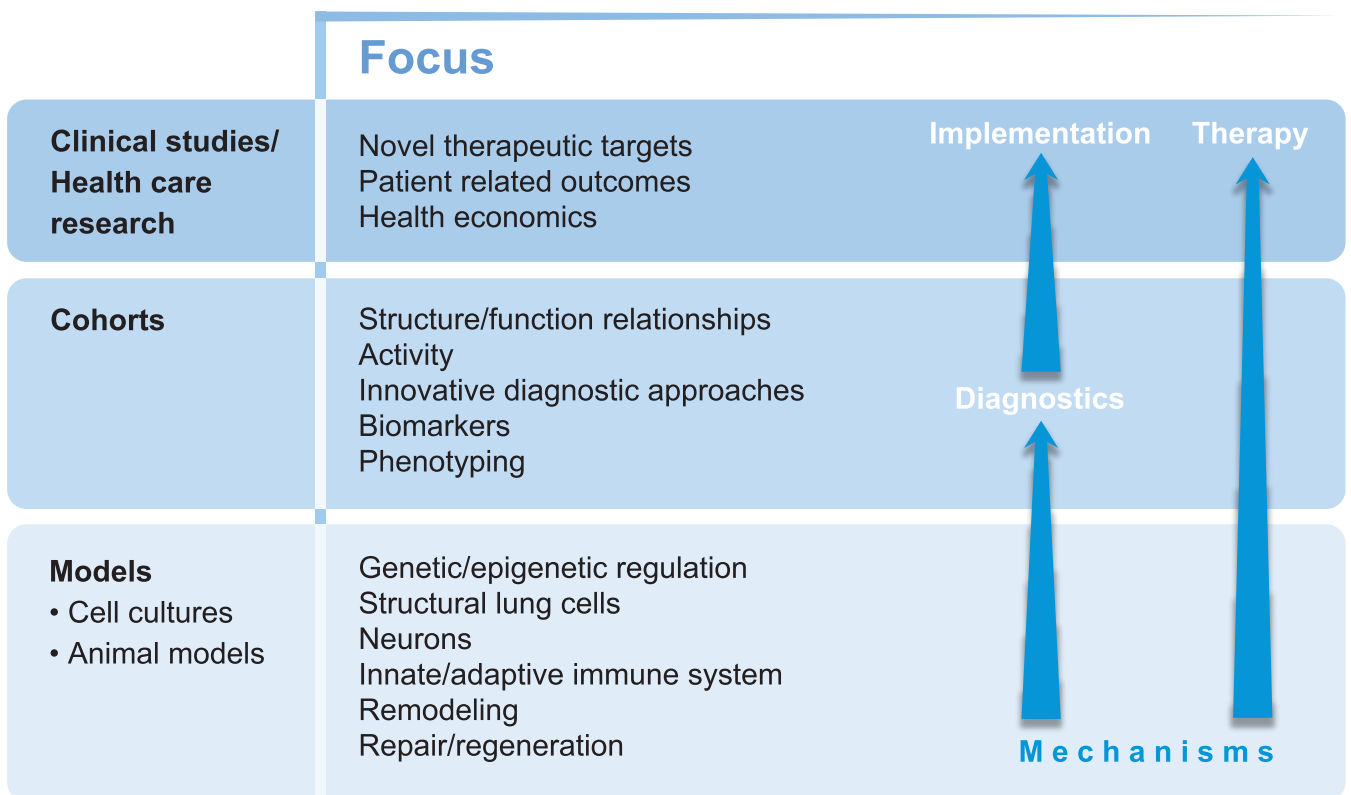
Im Jahr 2014 gaben DZL-Wissenschaftler im Bereich „Asthma und Allergien“ mehr als 96 Publikationen heraus.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Disease Area-Koordinatoren	Prof. Dr. Klaus F. Rabe (ARCN)
Prof. Dr. Claus F. Vogelmeier (UGMLC)	
Beteiligte DZL-Standorte	alle
Anzahl beteiligter DZL-Projektleiter	58

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

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



Forschungsansatz im Bereich COPD

Bereich COPD – Ziele bis einschließlich 2014

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

- ▶ Entwicklung konditionaler Mausmodelle für Chronische Bronchitis und Emphysem durch regulierte Überexpression von ENaC (Epithelialer Natriumkanal) in Clarazellen und Alveolar-Typ-II-Zellen
- ▶ Identifikation von Kandidatengen durch longitudinale phänotypische und molekulare Charakterisierung der COPD-Mausmodelle
- ▶ Validierung von Kandidatengen durch genetische, funktionelle und pharmakologische Untersuchungen in COPD-Mausmodellen
- ▶ Validierung von Kandidatengen in nativen Geweben und Primärzellkulturen von COPD-Patienten
- ▶ Transkriptomanalyse und Targetvalidierung an humanen Proben (Sputum, Lungengewebe)

Ziel 2 – Biomarker und Phänotypen

- ▶ Biomarker in exhaliertem Atem in Atemwegsflüssigkeit
 - › Entwicklung, Verbesserung und Standardisierung der Probenahmetechnik volatiler organischer Moleküle (VOC)
 - › Standardisierte Sammlung von VOC bei COPD-Patienten der Stadien GOLD I-IV
 - › Entwicklung eines Algorithmus für die COPD-Diagnostik
 - › VOC-Analyse in COPD-Kohorten
 - › Identifikation und Entwicklung von Biomarkern in epithelialer Flüssigkeit mittels bronchoskopischer Mikrosammlung und Analytik exhalierter Partikel
- ▶ Bildgebungsbiomarker
 - › Entwicklung und Anpassung von Magnetresonanztomographie (MRT)-Sequenzen für die Entdeckung, Quantifizierung und Verlaufskontrolle entzündlicher Atemwegsveränderungen
 - › Bestimmung der Atemwegsentzündung mittels MRT bei COPD-Patienten
 - › MRT-Bildgebung bei COPD-Patienten mit Schweregrad GOLD I-IV
- ▶ FRET (Fluoreszenzresonanzenergietransfer)-basierte

Sensoren zum quantitativen Monitoring pulmonaler Entzündung und Proteolyse

- › Entwicklung sensitiver und spezifischer FRET-Sensoren zur Bestimmung der Aktivität pulmonaler Proteasen (MMP12, Neutrophilen Elastase, Cathepsine)
- › Etablierung von Assays (Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung, Mikroskopie) für FRET-Messungen in Patientenproben (Sputum, bronchoalveoläre Lavage)
- › Einsatz der spezifischen FRET-Sensoren in Patientenproben zur Evaluierung der proteolytischen Aktivität als Biomarker für pulmonale Entzündung
- ▶ Funktionelle Endpunkte für COPD
 - › Funktionelle Messungen des Ionentransports (nasale Potentialdifferenz) zur phänotypischen Charakterisierung von COPD-Subtypen
- ▶ Mucine
 - › Entwicklung von mucin-reaktiven Sonden

Ziel 3 – Messung der körperlichen Aktivität

- ▶ Durchführung von Messungen der Aktivität im Verlauf der Erkrankung
- ▶ Durchführung von Querschnittsanalysen
- ▶ Analysen der Verlaufsdaten

Ziel 4 – Kohorten and klinische Studien

- ▶ Durchführung der Kohorten-Studien
- ▶ Durchführung klinischer Studien in Kooperation mit Partnern der Industrie
- ▶ Durchführung von IITs (Investigator Initiated Trials) nach Genehmigung durch das „Clinical Trial Board“ (Ausschuss für klinische Studien) des DZL

Ziel 5 – Gesundheitsversorgungsmanagement und Gesundheitsökonomie

- ▶ Gesundheitsökonomische Analysen von Inanspruchnahme, Kosten und Lebensqualität bzgl. COPD-Risikofaktoren (z. B. Rauchen)
- ▶ Anpassung der Datenerhebung entsprechend spezifischer Erfordernisse

Besondere Leistungen im Bereich COPD bis einschließlich 2014

Neuartige Zielstrukturen für COPD:

- » B-Zellen (Mangel schützt vor COPD-Entwicklung) und Immunalterung erhöhen Suszeptibilität für zigarettenrauchinduzierte COPD (John-Schuster et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 307:L692, 2014)
- » Inhibierung von iNOS (inducible nitric oxide synthase) im Mausmodell macht zigarettenrauchinduziertes Emphysem und Lungenhochdruck rückgängig (Patentanmeldung); Stimulation der löslichen Guanylat-Cyclase verhindert zigarettenrauchinduziertes Emphysem und Lungenhochdruck (Seimetz et al, Cell 147:293, 2011; Weissmann et al, Am J Respir Crit Care Med 189:1359, 2014)
- » Obstruktion von Atemwegsschleim löst Makrophagen-Aktivierung und MMP12-abhängiges Emphysem aus (Trojanek et al., Am J Respir Cell Mol Biol 51: 709, 2014)

Neuartige Biomarker:

- » Entwicklung und Validierung von FRET-Sonden zur Quantifizierung der Protease-Aktivität (Neutrophilen-Elastase und MMP12) in Sputum und broncho-alveolärer Lavage (Trojanek et al, Am J Respir Cell Mol Biol 51: 709, 2014; Gehrig et al., Am J Respir Crit Care Med 189:1082, 2014; Gehrig et al, Angew Chem Int Ed 51:6258, 2012)
- » Die zigarettenrauchinduzierte Zerstörung von bronchial-epithelialen „Tight junctions“ wird durch TGF- β verhindert (Schamberger et al., Am J Respir Cell Mol Biol 50:1040, 2014)
- » Etablierung eines neuartigen VOC-Atem-Probennehmers für multizentrische Studien (BREATH, UGMLC)

Bildgebende Verfahren (Imaging)

- » Machbarkeitsstudie zur Quantifizierung der Atemwegsentszündung durch MRI-T2 TIRM (Vogel-Clausen et al, Am J Respir Crit Care Med 189:650, 2014)
- » Verbesserte und frühe Diagnose des Lungenemphysems durch Verwendung der In-vivo-Dunkelfeldradiographie (Schleede et al, PNAS 109:17880, 2012; Yaro-

senko et al, Radiology 269:427, 2013; Meinel et al, Invest Radiol 49:653, 2014)

- » Etablierung der COSYCONET-Bilddatenbank zur Evaluierung von klinisch indizierten sowie restrospektiv gesammelten CT-Daten (TLRC)
- » Erfolgreicher Start der multizentrischen COSYSO-NET-Imaging-Substudie unter Verwendung von MRI und CT (alle DZL-Standorte)

Translation in Praxis und Gesundheitsökonomie

- » Konzeption und Entwicklung des COPD-BeoNet-Registers als umfassende Datenbank der Erstversorgung für die gesundheitsökonomische und Versorgungsforschung zur Prüfung von Prävention, Behandlung und Folgen sowie deren Einfluss auf Lebensqualität und Kosten (BREATH, CPC-M, TLRC)
- » Entwicklung und Validierung eines deutschen Modells zur Evaluierung der Kosteneffektivität präventiver und therapeutischer COPD-Interventionen (Menn et al, Pharmacoeconomics 30:825, 2012; Hoogendoorn et al, Value Health 17:525, 2014)
- » Der Verlust an Lebensqualität in den frühen Phasen einer COPD bleibt über einige Jahre gering, sodass die Möglichkeit zu intervenieren bestehen bleibt (Wacker et al, BMC Pulm Med 14:13, 2014)
- » Offizielle ERS-Stellungnahme zur körperlichen Aktivität bei COPD (Watz et al, Eur Resp J 44:1521, 2014)
- » Interventionsstudien zur Anwendung langwirksamer Bronchodilatoren zur Verbesserung der körperlichen Aktivität im Alltag von COPD-Patienten (Beeh et al, BMC Pulm Med 14:209, 2014, Watz et al, BMC Pulm Med 14: 158, 2014)
- » Etablierung der Computertomographie als Patientenauswahl- und OP-Planungswerkzeug für eine endoskopische Lungenvolumenreduktionstherapie (Standort TLRC)

Ausgewählte Publikationen der DZL-Wissenschaftler im Bereich COPD bis einschließlich 2014

- Albrecht E, [.....], Jörres RA, Heinrich J, Behr J, Huber RM, [.....], Schulz H. Telomere length in circulating leukocytes is associated with lung function and disease. *Eur Resp J* 43: 983, 2014
- Gehrig S, Duerr J, Weitnauer M, Wagner CJ, Graeber SY, Schatterny J, Hirtz S, Belaouaj A, Dalpke AH, Schultz C, Mall MA. Lack of neutrophil elastase reduces inflammation, mucus hypersecretion, and emphysema, but not mucus obstruction, in mice with cystic fibrosis-like lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 189:1082, 2014 (TLRC)
- Rabe KF, Fabbri LM, Israel E, Kogler H, Riemann K, Schmidt H, Glaab T, Vogelmeier CF. Effect of ADRB2 polymorphisms on the efficacy of salmeterol and tiotropium in preventing COPD exacerbations: a prespecified substudy of the POET-COPD trial. *Lancet Respir Med* 2:44, 2014
- Schamberger AC, Mise N, Jia J, Genoyer E, Yildirim AÖ, Meiners S, Eickelberg O. Cigarette smoke-induced disruption of bronchial epithelial tight junctions is prevented by transforming growth factor- β . *Am J Respir Cell Mol Biol* 50:1040, 2014
- 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. *Lancet Respir Med* 2:63, 2014
- Weissmann N, Lobo B, Pichl A, Parajuli N, Seimetz M, Puig-Pey R, Ferrer E, Peinado VI, Domínguez-Fandos D, Fysikopoulos A, Stasch JP, Ghofrani HA, Coll-Bonfill N, Frey R, Schermuly RT, García-Lucio J, Blanco I, Bednorz M, Tura-Ceide O, Tadele E, Brandes RP, Grimminger J, Klepetko W, Jaksch P, Rodriguez-Roisin R, Seeger W, Grimminger F, Barberà JA. Stimulation of soluble guanylate cyclase prevents cigarette smoke-induced pulmonary hypertension and emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 189:1359, 2014
- 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* 143:711, 2013
- Röpcke S, Holz O, Lauer G, Müller M, Rittinghausen S, Ernst P, Lahu G, Elmlinger M, Krug N, Hohlfeld JM. Repeatability of and Relationship between Potential COPD Biomarkers in Bronchoalveolar Lavage, Bronchial Biopsies, Serum, and Induced Sputum. *PLoS One* 7:e46207, 2012

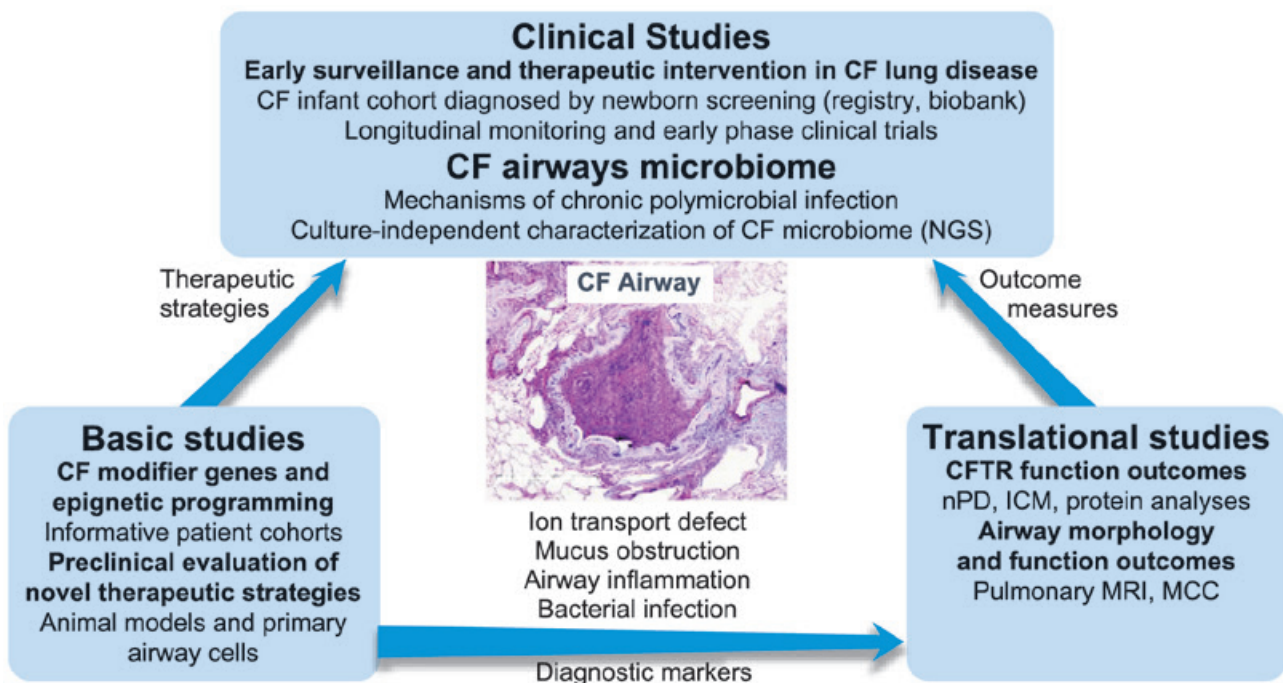
Im Jahr 2014 gaben DZL-Wissenschaftler im Bereich COPD mehr als 90 Publikationen heraus.

Zystische Fibrose (Mukoviszidose)

Disease Area-Koordinatoren	Prof. Dr. Marcus Mall (TLRC)
Prof. Dr. Dr. Burkhard Tümmler (BREATH)	
Beteiligte DZL-Standorte	ARCN, BREATH, TLRC, UGMLC
Anzahl beteiligter DZL-Projektleiter	21

Die zystische Fibrose (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 (CFTR= Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) noch keine Therapie, die Mukoviszidose 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 zu entwickeln.



Forschungsansatz der Disease Area zystische Fibrose

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

Bereich zystische Fibrose (Cystic Fibrosis, CF) – Ziele bis einschließlich 2014

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

- ▶ Krankheitsmodifizierende Gene der Lungenerkrankung
 - › Identifikation krankheitsmodifizierender Gene bei Geschwisterpaaren mit Mukoviszidose
 - › Durchführung einer Replikationsstudie zur Bestätigung krankheitsmodifizierender Gene in der deutschen CF-Kohorte
 - › Identifikation krankheitsmodifizierender Gene in einem Mausmodell der Lungenerkrankung CF
 - › Funktionelle Validierung ausgewählter Kandidatengene und Identifikation neuer therapeutischer Strategien in transgenen Mausmodellen
- ▶ Epigenetische Programmierung der CF-Lungenerkrankung
 - › Sequenzierung des genetischen Antikörper- und T-Zellrezeptorrepertoires bei monozygoten Zwillingen mit Mukoviszidose
 - › Methylierungsanalysen zur Untersuchung von epigenetischen Veränderungen bei monozygoten Zwillingen mit Mukoviszidose
- ▶ Präklinische Evaluation neuer mukolytischer und anti-entzündlicher Therapien
 - › Präklinische Evaluation von rehydrierenden und mukolytischen Strategien (hypertones Kochsalz, langwirksame Natrium-Kanal Blocker) in β ENaC-überexprimierenden Mäusen
 - › Präklinische Evaluation neuer antiinflammatorischer Strategien in β ENaC-überexprimierenden Mäusen

Ziel 2 – Translationale Forschung: Biomarker und klinische Endpunkte

- ▶ Messung der CFTR-Funktion ex vivo und in vivo
 - › Standardisierung und Evaluation von funktioneller und biochemischer CFTR-Analytik (nPD=nasale Potentialdifferenz; ICM= Intestinale Kurzschlussstrom-Messung und CFTR Immunoblots)
 - › Evaluation und Einsatz der CFTR-Analytik (nPD, ICM und CFTR Immunoblots) zur Verbesserung der CF-Diagnostik

- › Evaluation und Einsatz der CFTR-Analytik (ICM und CFTR Immunoblots) zur ex vivo-Testung neuer CFTR-Modulatoren
- ▶ Morphologie und Funktion der Atemwege: Lungen-Magnetresonanztomografie (MRT) und mukoziliäre Reinigung
 - › Entwicklung und Evaluation morphologischer und funktioneller MRT Scores zum non-invasiven diagnostischen Monitoring der CF-Lungenerkrankung
 - › Evaluation der Lungen-MRT als neuer 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 Forschungsprogramm

- ▶ Diagnostik und Therapie von Mukoviszidose im frühen Stadium
 - › Etablierung und Validierung eines biochemischen Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose
 - › Aufbau einer Kohorte von im Neugeborenen-Screening früh diagnostizierten Patienten mit Mukoviszidose
 - › Longitudinale Untersuchungen früher Veränderungen sowie des Spontanverlaufs der Lungenerkrankung in der CF-Neugeborenen-Screening-Kohorte
 - › Vergleich des Krankheitsverlaufs bei früh diagnostizierten CF-Patienten aus der Neugeborenen-screening-Kohorte und klinisch diagnostizierten CF-Patienten mit intensiver konventioneller Therapie
 - › Durchführung einer Phase-IIa-Studie zur präventiven Therapie der Lungenerkrankung in der CF-Neugeborenen-Screening-Kohorte
- ▶ Mikrobiom der Atemwege bei Mukoviszidose
 - › Untersuchung des Mikrobioms der oberen und unteren Atemwege von CF-Patienten mit Hilfe von kulturunabhängigen Verfahren (NGS) vor, während und nach pulmonaler Exazerbation

Besondere Leistungen im Bereich zystische Fibrose bis einschließlich 2014

Klinische Studie:

- » Durchführung einer ersten Phase II-mulizentrischen klinischen Studie zur präventiven Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (PRESIS) in Neugeborenen mit zystischer Fibrose, die durch das Neugeborenen-Screening diagnostiziert wurden (NCT01619657)

Kohortenstudien:

- » Einführung des CF-Neugeborenen-Screenings (Sommerburg et al., J Cyst Fibros 13:15, 2014) und Aufbau einer Neugeborenen-Kohorte (TRACK-CF) für Beobachtungsstudien der frühen Stadien der Erkrankung (NCT02270476)

CF Mikrobiom:

- » Erkenntnisse zur Mikrobiomstruktur und Wirt-Pathogen-Faktoren (Moura-Alves et al, Nature 512:387, 2014; Pewzner-Jung et al., EMBO Mol Med 6:1209, 2014) and technological advances in metagenomics (Davenport & Tümmler, Environ Microbiol 15:1, 2013)

Neue innovative Endpunkte:

- » Etablierung der nicht-invasiven Endpunkte, Magnetresonanztomografie (MRT) und Gasaustauschverfahren zur Beurteilung von Lungenstruktur und Lungenfunktion (Eichinger et al. Eur J Radiol 81:1321, 2012; Wielpütz et al., AJRCCM 189:956, 2014; Stahl et al., Respiration 87:357, 2014) sowie der intestinalen Kurzschlussstrom-Messung (ICM) als sensitive Messmethode für das Ausmaß der Wiederherstellung der Funktion des mutierten CFTR-Kanals durch neue CFTR-Modulatoren (Roth et al., PLOS ONE 6:e24445, 2011; van

Barneveld et al., Cell Physiol Biochem 30:587, 2012; Beekman et al., J Cyst Fibros 13:363, 2014)

Präklinische Evaluierung von innovativen therapeutischen Strategien:

- » Machbarkeitsnachweisstudien hinsichtlich der Effektivität von neuen langzeitwirkenden Natriumkanalblocker in der Prävention von CF-ähnlichen Mukusobstruktionen der Atemwege in Mäusen (Graeber et al., AJRCMB 49:410, 2013; Mall et al., Int J Biochem Cell Biol 52:174, 2014); neue Erkenntnisse zur Spezifikation von bronchoalveolären Untergruppen der pluripotenten Stammzellen (Schmeckeber et al., Tissue Eng Part A 19:938, 2013)

Identifizierung von Modifikatoren und innovativen therapeutischen „Targets“:

- » Identifizierung des Chloridkanals SLC26A9 , des akzessorischen Chloridkanal-Proteins CLCA4 (Kolbe et al., Eur J Hum Genet 21:691, 2013), des Membranfusionsproteins Syntaxin 1A (von Kanel et al., Eur J Hum Genet 21:1462, 2013), der microRNA-148b, der Enzyme Neutrophile Elastase (NE) und Matrix Metallproteinase 12 (MMP12; Gehrig et al., AJRCCM 189:1082, 2014, Trojanek et al., AJRCMB 51:709, 2014) als Modifikatoren und innovative therapeutische Angriffspunkte

Ausgewählte Publikationen der DZL-Wissenschaftler im Bereich zystische Fibrose bis einschließlich 2014

- Gehrig S, Duerr J, Weitnauer M, Wagner CJ, Graeber SY, Schatterny J, Hirtz S, Belaouaj A, Dalpke AH, Schultz C, Mall MA. Lack of neutrophil elastase reduces inflammation, mucus hypersecretion, and emphysema, but not mucus obstruction, in mice with cystic fibrosis-like lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 189:1082, 2014
- 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* 22:660, 2014
- Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsche E, Sommerburg O, Ley S, Sumkauskaitė M, Biederer J, Kauczor HU, Eichinger M, Mall MA. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 189:956, 2014
- 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* 49:410, 2013
- Anagnostopoulou P, Riederer B, Duerr J, Michel S, Binia A, Agrawal R, Liu X, Kalitzki K, Xiao F, Chen M, Schatterny J, Hartmann D, Thum T, Kabesch M, Soleimani M, Seidler U, Mall MA. SLC26A9-mediated chloride secretion prevents mucus obstruction in airway inflammation. *J Clin Invest* 122:3629, 2012
- Gehrig S, Mall MA, Schultz C. Spatially resolved monitoring of neutrophil elastase activity with ratiometric fluorescent reporters. *Angew Chem Int Ed Engl* 51:6258, 2012
- Wiehlmann L, Cramer N, Ulrich J, Hedtfeld S, Weissbrodt H, Tümmler B. Effective prevention of *Pseudomonas aeruginosa* cross-infection at a cystic fibrosis centre – results of a 10-year prospective study. *Int J Med Microbiol* 302:69, 2012

Im Jahr 2014 gaben DZL-Wissenschaftler im Bereich zystische Fibrose mehr als 41 Publikationen heraus.

Pneumonie und akutes Lungenversagen

Disease Area-Koordinatoren

Prof. Dr. Jürgen Lohmeyer (UGMLC)

Prof. Dr. Tobias Welte (BREATH)

Beteiligte DZL-Standorte

alle

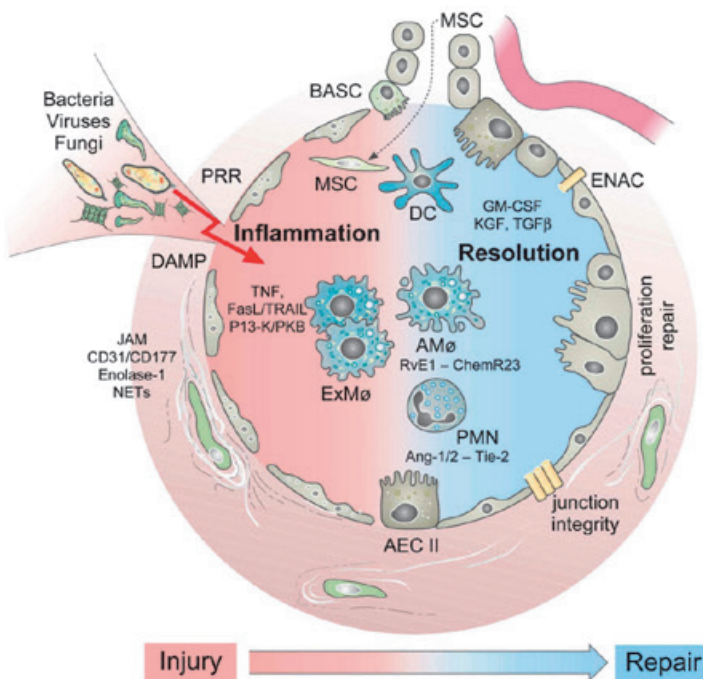
Anzahl beteiligter DZL-Projektleiter

27

Akute Infektionen der unteren Atemwege stellen ein weltweit steigendes Gesundheitsproblem dar und führen mit ihrer seit 50 Jahren unveränderten Mortalitätsrate zu einer größeren Belastung als jede andere Infektion. Ebenso unterstreichen eine inakzeptabel hohe Mortalitätsrate und das Fehlen einer Therapiemöglichkeit für die verheerendste aller Lungeninfektionen – das akute Atemnot-Syndrom (ARDS) – den dringenden Bedarf für neue effektive Therapieansätze.

Sowohl mikrobielle Angriffe (durch Bakterien, Viren oder Pilze) als auch nicht-mikrobielle entzündliche Verletzungen

(Aspiration, das Einatmen toxischer Gase) können eine akute Schädigung der Lunge mit schwerem Lungenversagen auslösen. Das Ziel dieser Disease Area ist es, die molekularen Mechanismen, die der Ausbreitung der Entzündung in den Alveolen zugrunde liegen, zu 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 neue therapeutische Konzepte, mit denen akute Lungenschädigungen durch Pneumonie und ARDS abgemildert werden können, entwickelt werden.



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, bronchoalveoläre Stammzellen; DAMP – damage-associated molecular patterns, schadenassoziierte 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-koloniestimulierenden Faktor; JAM – junctional adhesion molecule, junctionalen Adhäsionsmoleküle; 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

Bereich Pneumonie und akutes Lungenversagen – Ziele bis einschließlich 2014

Ziel 1 – Pulmonale Sensoren für Erreger und Entzündungsprozesse

- ▶ Grundlagenforschung
 - › Charakterisierung pulmonaler Mustererkennungsmoleküle für Erreger/ Wirtsliganden
 - › Identifizierung von Tarn- und Abwehrstrategien („Immune Escape“-Strategien) pulmonaler Pathogene
 - › Evaluierung der Rolle von Bürstenzellen als Sensoren mikrobieller Erreger im Bronchialbaum
- ▶ Translationale Forschung
 - › Analyse der pulmonalen Wirtsabwehr von Wild-Typ- und C-type Lectin- (CLR) defizienten Mäusen bei Sepsis
 - › Untersuchung der Bedeutung der CLR Blockade durch funktionsblockierende Antikörper für den Verlauf und Schweregrad der Pneumokokken-Pneumonie
 - › Präklinische Evaluation weiterer pulmonaler Mustererkennungsmoleküle als potentielle Zielstrukturen für therapeutische Interventionen
- ▶ Klinische Forschung
 - › Erstellung von BAL (Bronchoalveoläre Lavage)-Entzündungsprofilen bei Pneumonie/ akutem respiratorischen Syndrom (ARDS)- Patientenkohorten

Ziel 2 – Angeborene pulmonale Immunantwort

- ▶ Grundlagenforschung
 - › Analyse von Erreger-spezifischen pulmonalen Rekrutierungspfaden für Entzündungszellen bei Pneumonie/ARDS
 - › Analyse von konditionalen Mausmutanten zur Identifikation von Lungenzelltyp-spezifischen Zielen für Gentherapie
- ▶ Translationale Forschung
 - › Analyse der Effektorzellfunktion residenter Makrophagen in An- und Abwesenheit pulmonal überexprimierter Zytokine
 - › Evaluation der protektiven Immunität der Lunge gegenüber *S. pneumoniae* bei lungenspezifischer

Überexpression relevanter Chemokine

- ▶ Klinische Forschung
 - › 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-transportes
 - › Etablierung von Interventionsstrategien zur Wiederherstellung inflammatorisch geschädigter Ionen-transport/ Zellverbindungs-Strukturen der endo/epithelialen Barriere
- ▶ Translationale Forschung
 - › Aufreinigung und molekulargenetische Charakterisierung der DC-Subsets hinsichtlich inflammatorischer Kandidatengene mit Relevanz für pulmonale Schrankenstörung im Verlauf der Pneumokokken-Pneumonie
 - › Analyse der anti-inflammatorischen, entzündungsauflösenden und Alveolarreparatur vermittelnden Kapazität mesenchymaler Stammzellen
- ▶ Klinische Forschung
 - › Durchführung einer klinischen MSC-Pilotanwendung bei Patienten mit refraktärem ARDS

Ziel 4 – Präventive Strategien

- ▶ Evaluation Pneumokokkenprotein-basierter Immunisierung im Pneumokokken-Kolonisations-Invasions-Modell
 - › Validierung der Basophilenfunktion in der Verstärkung der sekundären Immunantwort auf intaktes Pneumokokken-Proteinantigen in der Maus
 - › Etablierung von Zellkultursystemen zur Charakterisierung der Effektorzellfunktion humaner basophiler Granulozyten gegenüber *S. pneumoniae*

Besondere Leistungen im Bereich „Pneumonie und akutes Lungenversagen“ bis einschließlich 2014

- » Identifizierung eines neuartigen Sensormechanismus zur Erkennung von Mikroben durch Geschmacksrezeptoren (Krasteva et al, Proc Natl Acad Sci U S A 108:9478, 2011; Krasteva et al, Life Sci 91:992, 2012); Entdeckung der Bindung von Pneumokokken-Glykolipid an Mincle als Auslöser für protektive, Syk-Card9-abhängige Reaktionen (nicht publiziert); Charakterisierung der NLRP3-Inflammasom-Aktivierung durch nicht-typisierbare Haemophilus influenzae-Bakterien (Rotta Detto Loria et al, PLoS One 8:e66818, 2013) und Analyse der funktionalen Plastizität von in den Alveolarraum rekrutierten Makrophagen in experimentellen Pneumonie-Modellen (Herold et al., AJRCCM 183:1380, 2011).
- » Charakterisierung der Rolle der C-Jun-N-terminalen Kinase bei CO₂-induzierter epithelialer Dysfunktion und von Megalin/GSK3-β beim transepithelialen Albumintransport (Vadász et al, PLoS One 7:e46696, 2012; Buchäckert et al, J Physiol 590:5167, 2012); Charakterisierung des von TGF-β gesteuerten Transportes von Ionen und Flüssigkeit über ENaC-Kanäle bei ALI (Peters et al, Proc Natl Acad Sci U S A 111:E374, 2014); Charakterisierung von Na,K-ATPase Expression/Lokalisierung in Aveolarepithelzellen bei IAV-Infektion (nicht publiziert) und der Integration von ENaC in Membranen des alveolären Epithels unter Hypoxie (nicht publiziert) als neue Zielstrukturen für die Behandlung des Schrankenversagens
- » Entdeckung eines neuen Mechanismus der Alveolar-Schädigung bei ALI, vermittelt durch Histone von „Neutrophil ExtracellularTraps“ (NETs) (Saffarzadeh et al, PLoS One 7:e32366 2012), und neuer Ansätze für den Schutz des Gewebes wie z. B. agonistische, auf anti-TRAIL-Rezeptor DRS gerichtete Antikörper-Behandlung (Steinwede et al, J Exp Med 209:1937 2012) und lokal freigesetztes/appliziertes GM-CSF in experimentellen Pneumoniemodellen (Steinwede et al., J Immunol 187:5346, 2011; Unkel et al., J Clin Invest 122:3652, 2012)
- » Entdeckung von Fgf10/Fgfr2b-getriebenen epithelialen Reparaturvorgängen bei Influenza-A-Pneumonie, die sich aus einem Progenitorzell-Pool der distalen Atemwege speisen (El Agha et al, Development 141:296, 2014; nicht publiziert)
- » Entwicklung einer neuen Impfstrategie gegen S. pneumoniae, basierend auf Pneumokokken-Protein und abhängig von Basophilen (Bischof et al, J Infect Dis 210:14, 2014) und Etablierung von Modellen einer Kolonisierung der oberen Atemwege in Mäusen (nicht publiziert)
- » Expansion humaner mesenchymaler Stammzellen aus dem Knochenmark nach GMP (Good Manufacturing Practice) und ohne Nutzung von tierischem Material (Nold et al, Biochem Biophys Res Commun 430:325, 2013; Nold et al, Cytotherapy 17:152, 2014)
- » Etablierung neuer Patientenregister: PROGNOSIS; Fortsetzung etablierter Kohortenstudien (CAPNETZ, PROGRESS) mit Unterstützung des DZL; Beteiligung an EU-geförderten internationalen Registern für Infektionen (PREPARE, de Jong et al, Euro Surveill 19:20980, 2014) und Non-CF-Bronchiektasen (EMBARC); Beteiligung an einem IMI-geförderten Projekt zur bakteriellen Resistenz (COMBACTE) und der Entwicklung inhalierter Antibiotika gegen Bronchiektasen (CF und non-CF, iABC)
- » Initiierung klinischer Studien: GM-CSF zur Behandlung von mit einer Pneumonie assoziiertem ARDS (Heilversuch, Phase II GI-HOPE Studie) (Herold et al, Am J Respir Crit Care Med 189:609, 2014; EudraCT-No.: 2014-002479-28)

Ausgewählte Publikationen der DZL-Fakultät im Bereich „Pneumonie und akutes Lungenversagen“ bis einschließlich 2014

- 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. *Am J Respir Crit Care Med* 189:609, 2014
- 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. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:374, 2014
- 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 Pathog* 9:e1003188, 2013
- Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, Bloos F, Ludwig K, Putensen C, Nierhaus A, Jaschinski U, Meier-Hellmann A, Weyland A, Gründling M, Moerer O, Riessen R, Seibel A, Ragaller M, Büchler MW, John S, Bach F, Spies C, Reill L, Fritz H, Kiehntopf M, Kuhnt E, Bogatsch H, Engel C, Loeffler M, Kollef MH, Reinhart K, Welte T; German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet). Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 307:2390–9, 2012
- Lepper PM, Ott S, Nüesch E, von Eynatten M, Schumann C, Pletz MW, Mealing NM, Welte T, Bauer TT, Suttorp N, Jüni P, Bals R, Rohde G; German Community Acquired Pneumonia Competence Network. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ* 344:e3397, 2012
- Steinwede K, Henken S, Bohling J, Maus R, Ueberberg B, Brumshagen C, Brincks EL, Griffith TS, Welte T, Maus UA. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) exerts therapeutic efficacy for the treatment of pneumococcal pneumonia in mice. *J Exp Med* 209:1937, 2012
- Unkel B, Hoegner K, Clausen BE, Lewe-Schlosser P, Bodner J, Gattenlohner S, Janssen H, Seeger W, Lohmeyer J, Herold S. Alveolar epithelial cells orchestrate DC function in murine viral pneumonia. *J Clin Invest* 122(10):3652, 2012
- Weber M, Lambeck S, Ding N, Henken S, Kohl M, Deigner HP, Enot DP, Igwe EI, Frappart L, Kiehntopf M, Claus RA, Kamradt T, Weih D, Vodovotz Y, Briles DE, Ogunniyi AD, Paton JC, Maus UA*, Bauer M*. Hepatic induction of cholesterol biosynthesis reflects a remote adaptive response to pneumococcal pneumonia. *FASEB J* 26(6):2424, 2012 *geteilte Senior-Autorenschaft
- Herold S, Tabar TS, Janssen H, Hoegner K, Cabanski M, Lewe-Schlosser P, Albrecht J, Driever F, Vadasz I, Seeger W, Steinmueller M, Lohmeyer J. Exudate macrophages attenuate lung injury by the release of IL-1 receptor antagonist in gram-negative pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 183:1380–90, 2011

Im Jahr 2014 gaben DZL-Wissenschaftler im Bereich „Pneumonie und akutes Lungenversagen“ mehr als 40 Publikationen heraus.

Diffuse parenchymatöse (interstitielle) Lungenerkrankung

Disease Area-Koordinatoren

Prof. Dr. Oliver Eickelberg (CPC-M)

Prof. Dr. Andreas Günther (UGMLC)

Beteiligte DZL-Standorte

BREATH, CPC-M, TLRC, UGMLC

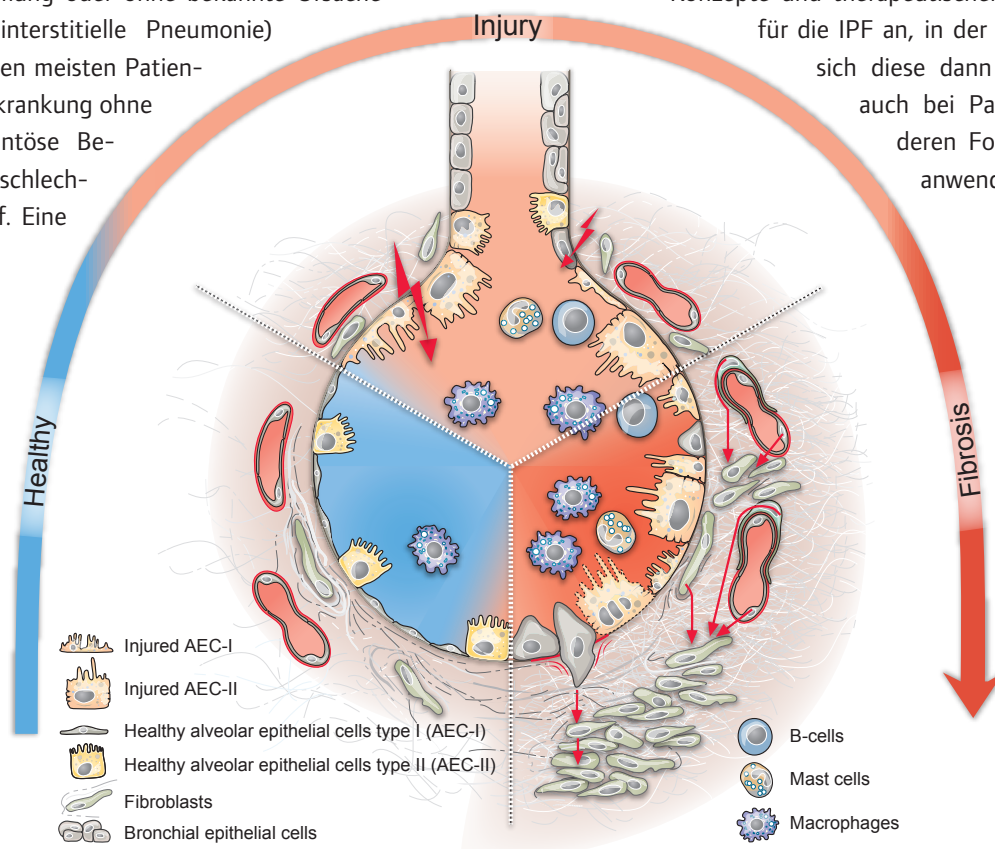
Anzahl beteiligter DZL-Projektleiter

30

Unter dem Begriff diffuse parenchymatöse Lungenerkrankung (Diffuse Parenchymal Lung Disease, DPLD) bzw. interstitielle Lungenerkrankung werden mehr als 100 unterschiedliche Formen 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 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis=IPF), zeigt einen besonders schnell fortschreitenden, verheerenden und immer tödlichen Krankheitsverlauf, welcher mit Medikamenten kaum kontrollierbar ist. Lediglich durch eine Lungentransplantation lässt sich das Leben der IPF-Patienten verlängern. Da hier ein besonders großer medizinischer Bedarf besteht, konzentriert sich die Disease Area DPLD in ihrem Arbeitsprogramm besonders auf IPF: Das DZL strebt die Identifizierung neuer molekularer

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



Ziele der Disease Area 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)

Bereich diffuse parenchymatöse Lungenerkrankung – Ziele bis einschließlich 2014

Ziel 1 – Strategische Initiativen

- ▶ Homogenisierung gemeinsamer DZL-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

- ▶ Die Rolle von „single ER stress“-Signalwegen und ausführenden Molekülen bei idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF)
- ▶ 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 WIS-P1 (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 Schlüsselmolekülen 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 – Atemwegsinfektionen 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
- ▶ Darstellung des Mikrobioms bei IPF Patienten
- ▶ Durchführung einer klinischen Studie zur Wirksamkeit von Clarithromycin-Behandlung zur Prävention von respiratorischen Infektionen und somit die Progression von IPF

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 (vorhersagende) Biomarker bei DPLD
- ▶ Identifikation und Charakterisierung geeigneter Zellpopulationen und Applikationsstrategien

Besondere Leistungen im Bereich DPLD bis einschließlich 2014

- » **Etablierung von DPLD-Patientenregistern und -Richtlinien, Fortschritte bei der frühen Diagnose:** Klinisches Management von Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose in: Das INSIGHTS-IPF Patientenregister (Behr J et al. *BMJ Open Respir Res* 1:e000010, 2014), CT-Diagnose von Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen mit oder ohne Wabenbildung (Raghu et al. *Lancet Resp Med*, 2:277, 2014), Internationale und deutsche Richtlinien für die Behandlung von IPF (Travis et al. *Am J Respir Crit Care Med* 188: 733, 2013; Behr et al. *Pneumologie* 67:81, 2013)
- » **Therapeutische Ansätze bei IPF:** Identifikation individueller Antworten nach der Behandlung mit Pirfenidon (Loeh et al. *Am J Respir Crit Care Med* 191:110, 2015), mangelnde Wirkung von Macitentan bei IPF (Raghu et al. *Eur Resp J* 42:1622, 2013)
- » **Systemisches Deep Phenotyping (Gewebe und bronchoalveoläre Flüssigkeit (BALF)) bei Lungenfibrose:** Proteomische Charakterisierung von IPF-Lungengewebe (Korfei et al. *J Proteomics*. 85:109, 2013, Korfei et al. *J Proteome Res*. 10:2185 2011), CCL18 als Biomarker für systemische Sklerose (Schupp et al. *Eur Resp J* 43:1530 2014)
- » **Identifikation von neuen Arzneimittel-Targets bei IPF:** WNT-/WISP1- und FGF-Signalwege, NO/DDAH-Metabolisierung (Aumiller et al. *Am J Respir Cell Mol Biol* 49:96, 2013; Berschneider et al. *Int J Biochem Cell Biol* 53:432, 2014; Melboucy-Belkhir et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 307:L838, 2014; Conte et al. *Lab Invest*. 93:566, 2013; Nkyimbeng T et al. *PLoS One* 8:e73279, 2013; Pullamsetti et al. *Sci Transl Med* 3:87ra53, 2011), Koagulationskaskade cascade (Wygrecka M et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 183:1703, 2011; Wygrecka M et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 184:438 2011)
- » **Umbau der extrazellulären Matrix bei neonatalen chronischen Lungenerkrankungen (CLD)** (Hilgen-dorff et al. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 50:233, 2014)
- » **Signalwege bei der Entstehung von DPLD** (Baarsma et al. *Pharmacol Ther.* 138:66 2013; Berschneider et al. *Int J Biochem Cell Biol* 53:432, 2014; Aumiller et al. *Am J Respir Cell Mol Biol* Jul;49:96, 2013)
- » **Zellbasierte Umprogrammierung (alveoläre Epithelzellen (AT)) bei DPLD:** veränderte Surfactantproduktion und „ATII cell stress“ bei Fibrose
- » **Störung der Proteasomfunktion bei IPF** (Meiners et al. *Antioxid Redox Signal* 21:2364, 2014)
- » **Neuartige Methoden zur Medikamentenapplikation, -einbringung und -detektion:** Patentierte Methode zu Applikation von Medikamenten im Zellmodell (Lenz et al. *Am J Respir Cell Mol Biol* 51:526, 2014), Einsatz von Nanopartikeln zur Medikamentenapplikation (van Rijt et al., *Eur Respir J* 44:765, 2014), Detektion von Pirfenidon-Metaboliten in der fibrotischen Lunge (Huber et al. *Histochem Cell Biol* 142:361, 2014)
- » **Komplexe phänotypische Gewebe- und Stammzell-Untersuchungen:** Neuartige 3D- Untersuchungen zur Invasion von Fibroblasten (Burgstaller et al. *PLoS One*. 8:e63121, 2013), Analyse von induzierten pluripotenten Stammzellen (Tang et al. *Methods Mol Biol* 1029:17, 2013; Drukker et al. *Nat Biotechnol*. 30:531 2012; Tang et al. *Nat Biotechnol*. 29:829, 2011)
- » **Pulmonale Röntgendiagnostik:** Innovative präklinische Röntgenscanner für Untersuchungen in neonatalen und adulten Mäusen (Schleede et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109:17880, 2012; Yaroshenko et al. *Radiology* 269:427 2013)

Ausgewählte Publikationen der DZL-Wissenschaftler im Bereich diffuse parenchymatöse Lungenerkrankung bis einschließlich 2014

Schupp J, Becker M, Günther J, Müller-Quernheim J, Riemekasten G, Prasse A. Serum CCL18 is predictive for lung disease progression and mortality in systemic sclerosis. *Eur Respir J* 43:1530, 2014

Aumiller V, Balsara N, Wilhelm J, Günther A, Königshoff M. WNT/ β -catenin signaling induces IL-1 β expression by alveolar epithelial cells in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 49:96, 2013

Fernandez IE, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 380:680, 2012

Hilgendorff A, Parai K, Ertsey R, Jain N, Navarro EF, Peterson JL, Tamosiuniene R, Nicolls MR, Starcher BC, Rabinovitch M, Bland RD. Inhibiting lung elastase activity enables lung growth in mechanically ventilated newborn mice. *Am J Respir Crit Care Med* 184:537, 2011

Pullamsetti SS, Savai R, Dumitrascu R, Dahal BK, Wilhelm J, Königshoff M, Zakrzewicz D, Ghofrani HA, Weissmann N, Eickelberg O, Guenther A, Leiper J, Seeger W, Grimminger F, Schermuly RT. The role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Transl Med* 3:87ra53, 2011

Im Jahr 2014 gaben DZL-Wissenschaftler im Bereich diffuse parenchymatöse Lungenerkrankung mehr als 30 Publikationen heraus.

Lungenhochdruck (pulmonale Hypertonie)

Disease Area-Koordinatoren

Prof. Dr. H. Ardeschir Ghofrani (UGMLC)

Prof. Dr. Ralph T. Schermuly (UGMLC)

Beteiligte DZL-Standorte

alle

Anzahl beteiligter DZL-Projektleiter

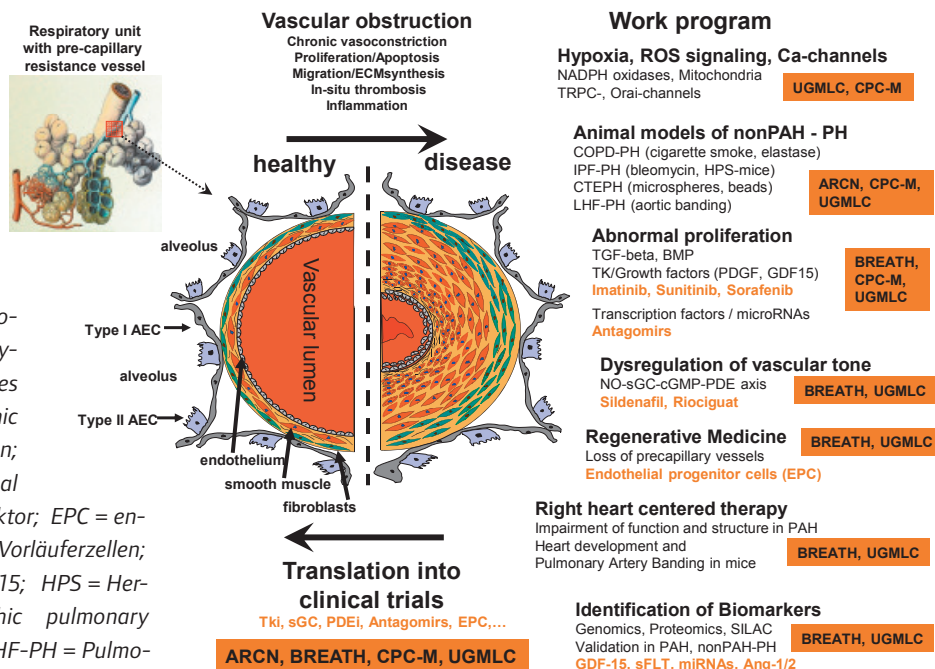
29

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

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

Vaskulärer Gefäßumbau und umgekehrter Gefäßumbau in der pulmonalen Hypertonie. Mögliche therapeutische Angriffspunkte sind gekennzeichnet.

(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 Guanosinmonophosphat; 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-Pudlack-Syndrom; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis, idiopathische Lungenfibrose; LHF-PH = Pulmonary hypertension (PH) that occurs after left-heart failure (LHF); NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, Nikotinamidadeninukleotidphosphat; 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, vaskulär-endotheliale Wachstumsfaktor)



(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 Guanosinmonophosphat; 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-Pudlack-Syndrom; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis, idiopathische Lungenfibrose; LHF-PH = Pulmonary hypertension (PH) that occurs after left-heart failure (LHF); NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, Nikotinamidadeninukleotidphosphat; 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, vaskulär-endotheliale Wachstumsfaktor)

Bereich pulmonale Hypertonie – Ziele bis einschließlich 2014

Ziel 1 – Grundlagenforschung – Von krankheits-modifizierenden 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 durch den Einsatz transgener Mäuse (Prolyl-Hydroxylase (PHD) und Siah Ubiquitin Ligase)
- ▶ Neue Calcium(Ca²⁺)-Influx-Signalwege bei pulmonaler Hypertonie und vaskulärer Dysfunktion
 - › Untersuchung der pathophysiologischen Rolle der TRP und der 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
 - › Identifikation neuer durch TRP oder Orai Kanäle regulierter Gene durch genomische und proteomische Techniken
- ▶ 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
 - › Generierung und Charakterisierung einer neuen transgenen Maus (konditioneller PDGFR- β Knockout-Maus)
 - › 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 des therapeutischen Potentials der

DDAH-Aktivierung in vitro

- › Untersuchung der Rolle verschiedener PDE-Isoformen und ihres möglichen therapeutischen Potentials bei Nicht-PAH-PH (experimentell und klinisch)
- ▶ MicroRNAs und Antagomire für die Behandlung der PH
 - › Durchführung von Gewebe-, Kompartiment- und Zell-spezifischen Screens nach miRNA-Profilen in experimentellen PAH- und Nicht-PAH-PH-Modellen sowie in humanem Gewebe
 - › 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 pharmakologisch Manipulation und/oder Transfektion in vitro und in vivo
 - › Testung der Wirksamkeit von EPCs in präklinischen PH Tiermodellen auf ein mögliches „Reverse-Remodeling“-Potential
- ▶ 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

Ziel 3 – Klinisches PH-Forschungsprogramm

- ▶ Nicht-Hypothesen-basierter Screen nach neuen Biomarkern Diagnostik und Therapie der frühen CF-Lungenerkrankung
 - › 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
 - › Durchführung von Studien zu Sildenafil und Statin bei COPD-PH: Langzeitbehandlung (6 Monate) von Patienten mit COPD und „Out-of-Proportion“-PH (COPD-PH) mit Sildenafil und Simvastatin

Besondere Leistungen im Bereich pulmonale Hypertonie bis einschließlich 2014

- » Weltweite Zulassung von Riociguat und Macitentan zur Behandlung verschiedener Formen von Lungenhochdruck (EMA und FDA, 2014)
- » Nachweis der Wirksamkeit von Riociguat, einem Stimulator der löslichen Guanylat-Zyklase, bei PAH (Ghofrani et al, N Engl J Med 369:330, 2013) und CTEPH (Ghofrani et al., N Engl J Med 369:319, 2013) in Phase III Studien
- » Einrichtung einer großformatigen Datenbank COMPERA (Hoepfer et al, Int J Cardiol 168:871, 2013*, Olsson et al, Circulation 129:57, 2014*) und Identifizierung neuer Biomarker (Rhodes et al., Am J Respir Crit Care Med 187:294, 2013; Becker et al, Am J Respir Crit Care Med 190:808, 2014; Kuempers et al, Eur Heart J 31:2291, 2010; Lorenzen et al, Chest 139:1010, 2011; Nickel et al, Respir Res 14:130, 2013)
- » Entwicklung und Verfeinerung maßgeschneiderter Anti-Remodelling- und Reverse-Remodelling-Strategien (Lang et al., PLoS One 7:e43433, 2012; Kojonazarov et al., Int J Cardiol 167:2630, 2013; Savai et al., Nat Med 20:1289, 2014; Weissmann et al., Am J Respir Crit Care Med 189:1359, 2014; Weisel et al., Circulation 129:1510, 2014)
- » Identifizierung und Charakterisierung von TRPC Kanälen (Weissmann et al, Nat Commun 3:649, 2012*, Malczyk et al., Am J Respir Crit Care Med 188:1451, 2013), Quellen von reaktiven Sauerstoffspezies (Veit et al, Antioxid Redox Signal 19:2213, 2013), FoxO-Transkriptionsfaktoren (Savai et al., Nat Med 20:1289, 2014 und Rezeptor-Tyrosinkinasen (Kwapiszewska et al., Am J Pathol 181:2018, 2012; Novoyatleva et al., FASEB J 28:2492, 2014) als neue Zielstrukturen für die Behandlung von PH

Ausgewählte Publikationen der DZL-Wissenschaftler im Bereich pulmonale Hypertonie bis einschließlich 2014

- Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Grünig 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 (COMPERRA). *Circulation* 129: 57, 2014
- Savai R, Al-Tamari HM, Sedding D, Kojonazarov B, Muecke C, Teske R, Capecci MR, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Schermuly RT, Pullamsetti SS. Pro-proliferative and inflammatory signaling converge on FoxO1 transcription factor in pulmonary hypertension. *Nat Med* 20: 1289, 2014
- 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; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 369: 319, 2013
- Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 369: 330, 2013
- Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galiè N, Gómez-Sánchez MA, Grimminger F, Grünig 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* 127: 1128, 2013
- Malczyk M, Veith C, Fuchs B, Hofmann K, Storch U, Schermuly RT, Witzernath 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. *Am J Respir Crit Care Med* 188: 1451, 2013
- Pullamsetti SS, Doebele C, Fischer A, Savai R, Kojonazarov B, Dahal BK, Ghofrani HA, Weissmann N, Grimminger F, Bonauer A, Seeger W, Zeiher AM, Dimmeler S, Schermuly RT. Inhibition of microRNA-17 improves lung and heart function in experimental pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 185: 409, 2012 (UGMLC)
- Savai R, Pullamsetti SS, Kolbe J, Bieniek E, Voswinckel R, Fink L, Scheed A, Ritter C, Dahal BK, Vater A, Klussmann S, Ghofrani HA, Weissmann N, Klepetko W, Banat GA, Seeger W, Grimminger F, Schermuly RT. Immune and inflammatory cell involvement in the pathology of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 186: 897, 2012
- Weissmann N, Sydykov A, Kalwa H, Storch U, Fuchs B, Mederos y Schnitzler M, Brandes RP, Grimminger F, Meissner M, Freichel M, Offermanns S, Veit F, Pak O, Krause KH, Schermuly RT, Brewer AC, Schmidt HH, Seeger W, Shah AM, Gudermann T, Ghofrani HA, Dietrich A. Activation of TRPC6 channels is essential for lung ischaemia-reperfusion induced oedema in mice. *Nat Commun* 3: 649, 2012
- Seimetz M, Parajuli N, Pichl A, Veit F, Kwapiszewska G, Weisel FC, Milger K, Egemnazarov B, Turowska A, Fuchs B, Nikam S, Roth M, Sydykov A, Medebach T, Klepetko W, Jaksch P, Dumitrascu R, Garn H, Voswinckel R, Kostin S, Seeger W, Schermuly RT, Grimminger F, Ghofrani HA, Weissmann N. Inducible NOS inhibition reverses tobacco-smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension in mice. *Cell* 147:293, 2011

Im Jahr 2014 gaben DZL-Wissenschaftler im Bereich pulmonale Hypertonie mehr als 68 Publikationen heraus.

Lungenerkrankungen im Endstadium

Disease Area-Koordinatoren

Prof. Dr. Dr. Axel Haverich (BREATH)

Prof. Dr. Veronika Grau (UGMLC)

Beteiligte DZL-Standorte

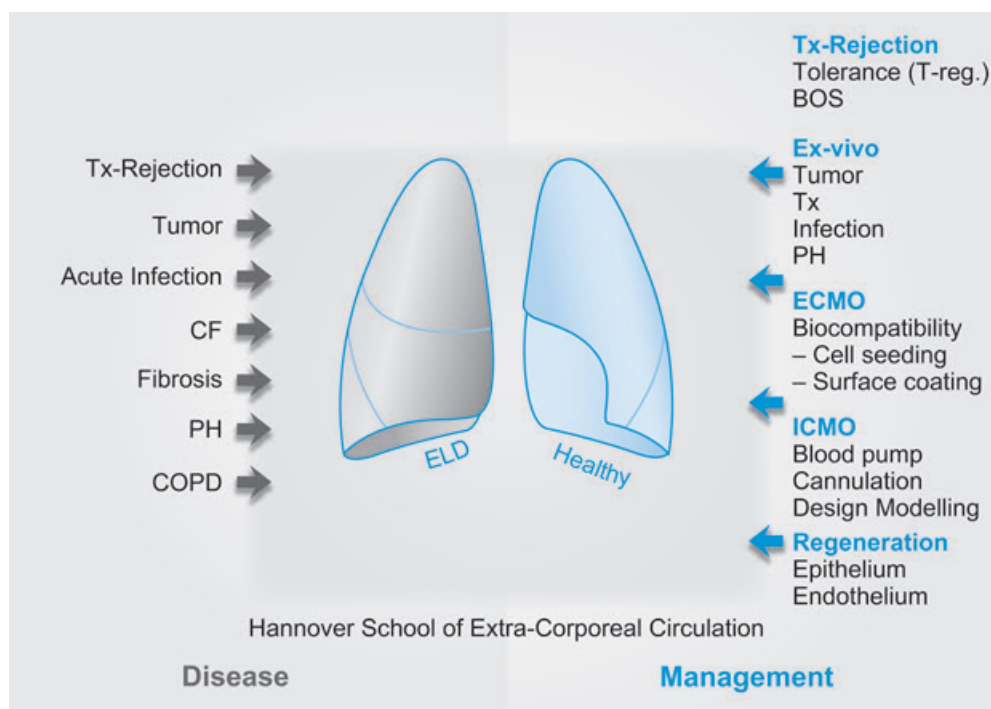
BREATH, CPC-M, UGMLC

Anzahl beteiligter DZL-Projektleiter

33

Unterschiedliche akute und chronische Lungenleiden können letztendlich zu einer Lungenerkrankung im Endstadium (End-Stage Lung Disease = ELD) führen. Sind alle Möglichkeiten der künstlichen Beatmung ausgeschöpft, besteht unmittelbare Lebensgefahr für den Patienten. Nur zwei Behandlungsmöglichkeiten stehen in diesem Fall noch zur Verfügung: die Extrakorporale Membranoxygenierung (Extracorporeal Membrane Oxygenation= ECMO) oder eine Lungentransplantation („LTx“). Die ECMO-Therapie beschränkt sich jedoch derzeit auf die kurzzeitige Anwendung zur Überbrückung der Wartezeit bis zur Lungentransplantation sowie zur Unterstützung der Heilung bei akuten Lungeninfektionen (z. B. mit HTN1). Bei chronischer Lungenschädigung bleibt eine Lungentransplantation die einzige Therapie, die unter Umständen ein langfristiges Überleben sichern kann. Sie kommt jedoch nur für eine begrenzte Anzahl von Patienten in Betracht und

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



Bereich „Lungenerkrankungen im Endstadium“ – Ziele bis einschließlich 2014

Ziel 1 – Lungentransplantation (LTx)

- ▶ Immunologie bei Lungentransplantation
 - › Immunophänotypisierung von Empfängern vor und nach LTx
 - › Beobachtung der regulatorischen T-Zell-Phänotypen in PBMC und BAL nach LTx
- ▶ Immunologische Toleranz
 - › Bewertung von alternativen Methoden zur Zytoreduktion im Schweinelungenmodell
 - › Optimierung der Anwendung von Alloantigenen im Schweinelungenmodell
 - › Untersuchung der Mechanismen der T-Zell Regulation im Schweinelungenmodell
- ▶ Bronchiolitis Obliterans (BOS)
 - › Neue Therapiestrategien zur Behandlung der neutrophilen Entzündung beim chronischen Transplantatversagen nach LTx
 - › Identifikation von Risikofaktoren und krankheitsbestimmenden Variablen
 - › Entwicklung eines Ablaufplans für Nachfolgeaktivitäten in einer LTx Kohorte
 - › Aufbau einer Datenbank und Identifikation betroffener Patienten
 - › Nachverfolgung und Identifikation einer Kohorte von mind. 50 LTx-Patienten mit neutrophilem Organversagen
 - › Entwicklung einer neuen Therapiestrategie in klinischen Pilotphasen
- ▶ Mechanismen der BOS
 - › Identifizierung der Rolle von Spender- und Empfänger- Markophagenaktivität bei der Entwicklung einer BOS
 - › Untersuchung der Rolle von bakteriellen und viralen Auslösern bei der Entwicklung einer BOS

Ziel 2 – ECMO Extrakorporale

Membranoxxygenierung

- ▶ ECMO und künstliche Lunge – experimentelle Forschung
 - › Entwicklung einer biokompatiblen Gasaustaschmembran
 - › Ermittlung von effektiven Strategien zur Prävention von Biofilmbildung in den Systemen
 - › Entwicklung von verbesserten Kanülen und Kanülierungsmethoden zur Verbindung der extra- und intrakorporalen künstlichen Lunge
 - › Entwicklung und Test eines extrakorporalen Prototyps zur Langzeitanwendung im Tiermodell
- ▶ Klinisches Programm (Lungenversagen unterschiedlicher Ursache)

- › Entwicklung neuer Kanülierungstechniken
 - › Bewertung der Nutzung der Wach-ECMO bei unterschiedlichen Krankheitsbildern
- ▶ Extracorporale Lebenserhaltung bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzversagen
 - › Entnahme von Gewebeproben (Lungengefäße)
 - › Grundlagenforschung im Bereich pulmonal-vaskulärer Umbau

Ziel 3 – Regeneration

- ▶ iPS ECs für Biohybrid ECMO und PH
 - › Etablierung der endothelialen Differenzierung von iPS Zellen und Charakterisierung von aus iPS generierten Epithelzellen (ECs)
 - › iPS Generierung aus transgenen Reporterlinien zur Beobachtung der endothelialen Differenzierung und für genetische Verbesserungen
 - › Optimierung der endothelialen Differenzierung und Anreicherung der generierten iPS Ecs
 - › Entwicklung eines Protokolls zur Produktion von iPS mit mikrocvaskulärem Phänotyp
- ▶ Therapie von Lungenerkrankungen mittels pluripotenter Stammzellen
 - › iPS Generierung aus transgenen Reporterlinien zur Beobachtung der endothelialen Differenzierung und für genetische Verbesserungen
 - › Durchführung von Screenings zur Identifizierung von Arzneimitteln und RNAs, die die pulmonale Differenzierung von iPS Zellen fördern
 - › Optimierung der endothelialen Differenzierung und Anreicherung der generierten iPS Ecs

Ziel 4 – Ex Vivo Lungenperfusion

- ▶ Nutzung eines innovativen Ex Vivo Lungenperfusionssystems (OCS) zur Behandlung von terminalen malignen Lungenerkrankungen
 - › Miniaturisierung eines solchen Systems zur Anwendung im Kleintiermodell (Maus, Ratte)
 - › Etablierung eines Tumormodells im Großtier
 - › Erfolgreiche Validierung des Systems in Bezug auf die Immunmodulation nach Transplantation

Ziel 5 – Gesundheitswesen

- › Analyse der Versorgungssituation von Patienten mit terminalen Lungenerkrankungen und Patienten nach LTx
- › Datenerhebung entsprechend spezieller Anforderungen
- › Datenauswertung und Zusammenführung von Daten aus dem klinischen und dem ambulanten Sektor sowie der Partner BREATH und CPC-M

Besondere Leistungen im Bereich „Lungenerkrankungen im Endstadium“ bis einschließlich 2014

Transplantation

- » Verbesserter Spender-Empfänger-Abgleich (Sommer W et al. J Heart Lung Transplant 32:1065, 2013) und Behandlungsstrategien beim primären Organversagen nach Lungentransplantation (Sommer et al. Transplantation 97:1185, 2014).
- » Entwicklung eines maßgeblichen experimentellen Modells des chronischen Lungentransplantatversagens (Atanasova et al, J Heart Lung Transplant 32: 1131, 2013).
- » Charakterisierung von Subtypen des chronischen Lungentransplantatversagens (Greer et al. Am J Transplant. 13:911, 2013; Verleden et al. Am J Transplant 2015 Apr 30. doi: 10.1111/ajt.13281)
- » Einführung des Lungenvergabe-Scores (Lung Allocation Score) in Deutschland (Gottlieb et al. Am J Transplant 14:1318, 2014)

ECMO

- » Vorbereitende Arbeiten zum Ex Vivo Immunmodulationsansatz durch mögliches HLA silencing zur Verhinderung einer allogenen Immunantwort (Wiegmann et al. Biomaterials 35:8123, 2014).
- » Erarbeitung effektiver Strategien zur Verhinderung von Biofilmbildung in der Biohybridlunge (Wiegmann et al. Biomaterials 35:8123, 2014).
- » Untersuchung mikrobieller Verunreinigung von Membranoxigeneratoren im klinischen Setting und Etablierung adäquater Therapien für Hochrisikopatienten (Orszag et al. J Clin Microbiol 52: 307, 2014; Kühn et al. ASAIO J 59:368, 2013).
- » Etablierung der Wach-ECMO in nicht-intubierten Patienten als Überbrückung zur Lungentransplantation (Olsson et al. Am J Transplant 10:2173, 2010; Fuehner et al. Am J Respir Crit Care Med 185 :763, 2012) und Translation auf andere Indikationen wie ARDS (Hoepfer et al. Intensive Care Med 39: 2056, 2013; Wiesner et al. Eur Resp J 40:1296, 2012).
- » Neue Konzepte zum perioperativen Management bei der Nutzung von ECMO im Gegensatz zur Herz-Lungenmaschine (Ius et al. J Thorac Cardiovasc Surg 144:1510, 2012).
- » Wendepunkt für Patienten mit Herzversagen durch den Einsatz der ECMO (Hoepfer et al. Circulation 2: 864, 2014).
- » Entwicklung einer biokompatiblen Gasaustauschmembran inklusive Beschichtungstechniken zur Verbesserung der Endotheliasierung; Identifizierung von

Endothelzellquellen und Entwicklung von Protokollen zur Endothelzellansiedlung für Hohlfaser Gasaustauschmembranen. (Hess et al. Tissue Eng Part A 16: 3043, 2010; Kauffeldt et al. ISDEIV 1–4, 2012; Möller et al. J Org Chem 9: 270, 2013; Hess et al. J Biomed Mater Res A 102: 1909, 2014; Wiegmann et al. Biomaterials, 35: 8123, 2014).

Regeneration

- » Effiziente Differenzierungsprotokolle für die Generierung von Endothelzelltypen aus humanen pluripotenten Stammzellen (hPSCs) unter skalierbaren Kulturbedingungen, um ausreichend Zellen zur Verfügung stellen zu können, z. B. zur Besiedlung von Membranen bei der extrakorporalen Oxygenierung. (Kempf et al. Stem Cell Reports 3: 1132, 2014; Schmeckebier et al, Tissue Eng Part A, 19: 938, 2013; Beekman et al, J Cyst Fibros, 13: 363, 2014).
- » Effiziente Generierung von Reporterzelllinien über Designernuklease-vermittelte, homologe Rekombination, Nutzung dieser als Werkzeuge zur Protokolloptimierung und für Hoch-Durchfluss-Screenings; Erfolgreiche Generierung von frühen Lungen Progenitor- und ausgereiften Lungenzellen aus hPSCs (Merkert et al. Stem Cell Reports 2: 107, 2014).

Ex vivo-Lungenperfusion

- » Miniaturisierung eines Ex Vivo-Lungenperfusionssystems im Kleintiermodell (Ratte) als Arbeitsbasis zur Entwicklung einer Ex Vivo-Therapie für unterschiedliche Indikationen (Ciubotaru & Haverich, Eur Surg Res 54:64, 2014).
- » Erste „im Menschen transportable“ Lungenperfusion zum Lungenerhalt im klinischen Setting (Warnecke et al. Lancet 380:1851, 2012).

Imaging (Bildgebung)

- » Aufbau und Test zweier Varianten eines Optischen Kohärenz-Tomographen (OCT) zur Bildgebung alveolarer Dynamiken in Nagetierlungen in vivo und in isolierten (Keller et al. J Appl Physiol 113:975, 2012).

Gesundheitswesen und Gesundheitsökonomie

- » Übergreifende Bewertung zur Kostenerstattungen bei Lungentransplantation und Empfehlungen zur verbesserten Eingruppierung und adäquaten Erstattung (Vogl M et al. Eur Resp J 44,Suppl 58:1430, 2014)

Ausgewählte Publikationen der DZL-Fakultät im Bereich „Lungenerkrankungen im Endstadium“ bis einschließlich 2014

- Gottlieb J, Greer M, Sommerwerck U, Deuse T, Witt C, Schramm R, Hagl C, Strueber M, Smits JM. Introduction of the lung allocation score in Germany. *Am J Transplant* 14: 1318, 2014
- Herold S, Hoegner K, Vadász 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. *Am J Respir Crit Care Med* 189: 609, 2014
- Hoeper MM, Tudorache I, Kühn C, Marsch G, Hartung D, Wiesner O, Boenisch O, Haverich A, Hinrichs J. Extracorporeal membrane oxygenation watershed. *Circulation* 130: 864, 2014
- Wiegmann B, Figueiredo C, Gras C, Pflaum M, Schmeckebier S, Korossis S, Haverich A, Blasczyk R. Prevention of rejection of allogeneic endothelial cells in a biohybrid lung by silencing HLA-class I expression. *Biomaterials* 35: 8123, 2014
- 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. *J Heart Lung Transplant* 32: 1131, 2013
- 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. *Am J Transplant* 13: 911, 2013
- Lachmann N, Happle C, Ackermann M, Lüttge D, Wetzke M, Merkert S, Hetzel M, Kensah G, Jara-Avaca M, Mucci A, Skuljec J, Dittrich AM, Pfaff N, Brenning S, Schambach A, Steinemann D, Göhring G, Cantz T, Martin U, Schwert N, Hansen G*, Moritz T*. Gene Correction of Human Induced Pluripotent Stem Cells Repairs the Cellular Phenotype in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 189: 176, 2013 (*geteilte Senior-Autorenschaft)
- Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoeper MM, Warnecke G. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 185:763, 2012
- Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I, Kuhn C, Avsar M, Wiegmann B, Sommer W, Ius F, Kunze C, Gottlieb J, Varela A, Haverich A: Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. *Lancet* 380:1851, 2012

Im Jahr 2014 gaben DZL-Wissenschaftler im Bereich „Lungenerkrankungen im Endstadium“ mehr als 33 Publikationen heraus.

Lungenkrebs

Disease Area-Koordinatoren

Prof. Ursula Klingmüller (TLRC)

Prof. Michael Thomas (TLRC)

Beteiligte DZL-Partnerstandorte

ARCN, BREATH, CPC-M, TLRC

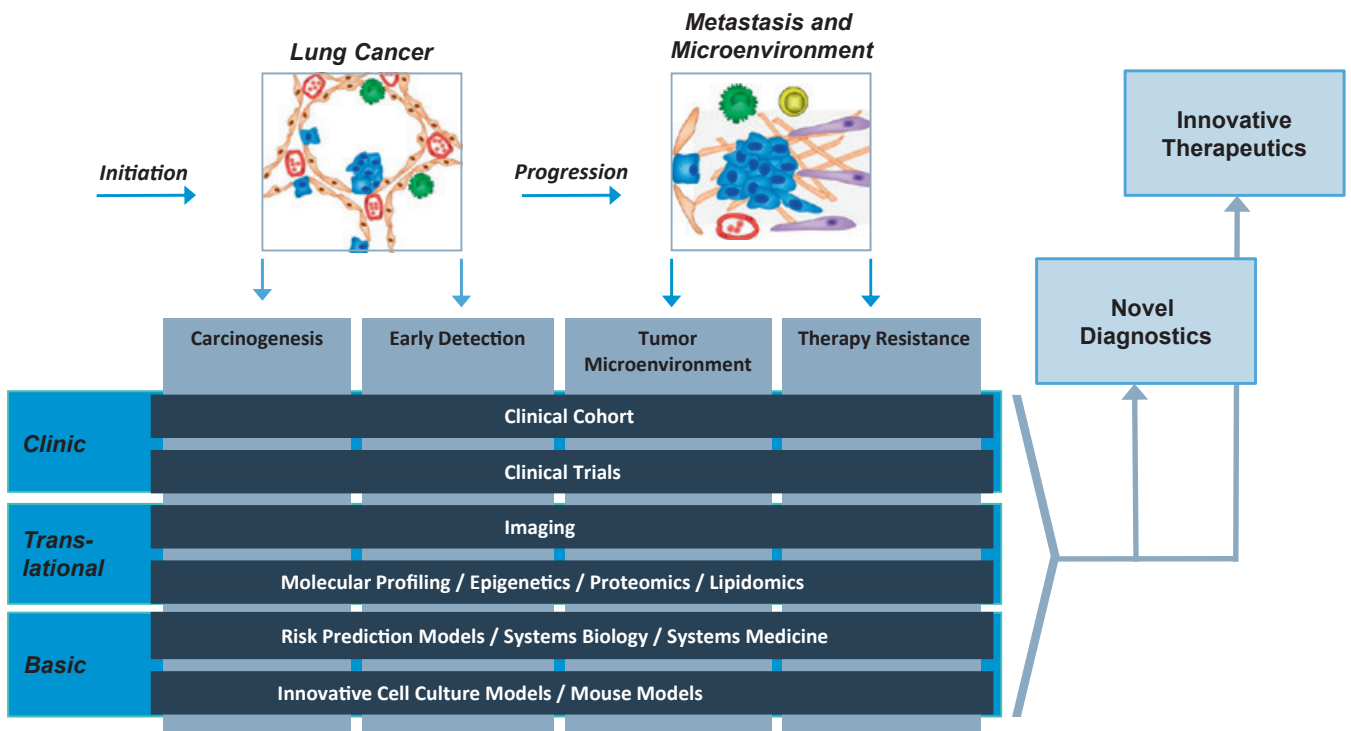
Anzahl beteiligter DZL-Projektleiter

34

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 kleinzelligem Lungenkrebs haben in der Regel eine schlechte Prognose. Fast 40% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs 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, molekular-genetischen, epigenetischen und systembiologischen Methoden untersucht.



Forschungskonzept der Disease Area Lungenkrebs (Lung Cancer, LC)

Bereich Lungenkrebs – Ziele bis einschließlich in 2014

Ziel 1 – Epigenetische Marker für die Lungenkrebs-Risikoversorge und –Früherkennung

- ▶ Veränderungen in Methylierungsmustern
 - › Analyse der Konsequenzen epigenetischer Veränderungen auf das Zellwachstum
- ▶ Epigenetische Lungenkrebsmarker
 - › Identifizierung einer Kandidatengenliste
 - › Etablierung eines Modells zur 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 Lungengewebe Modell
 - › Validierung von Kandidatengen mittels Tissue Microarray Technik (TMA)
 - › Identifizierung von Hormonrezeptorbindungsstellen mittels ChIP-Seq Technologie
- ▶ Vergleichende Analyse der DNA-Methylierungsprofile
 - › Identifizierung differenzieller Methylierungsprofile beim Übergang von COPD zu Lungenkrebs
 - › Untersuchung der epigenetischen Prädisposition für Lungenkrebs
 - › Biomaterialienanalysen 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
 - › Etablierung eines integrativen mathematischen Modells für Signaltransduktion, Genexpression und Zellmigration
 - › Analyse der Signaltransduktion auf Einzelzellebene und Integration in Multiskalenmodell
- ▶ Molekulare Muster für verbesserte Prognose
 - › Analyse prognosebestimmender Muster
 - › Validierung prognosebestimmender molekularer Muster
 - › Vorhersage und Bestätigung antreibender Mechanismen früher Metastasierung

- › Aufbau einer Patientenkohorte
- ▶ Klinische Validierung von Biomarkern für frühe Metastasierung
 - › Validierung prädiktiver Biomarker in klinischen Studien
 - › Entwicklung prädiktiver Prognose- und Ergebnisparameter

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 frühen Ansprechens auf systemische Therapie und Strahlentherapie
 - › Analyse des Tumoransprechens mittels morphologischer und funktioneller Bildgebung
 - › Aufklären der Mechanismen der Entwicklung von Therapieresistenz
 - › Aufbau einer Patientenkohorte
- ▶ Verbesserte Therapiemöglichkeiten
 - › Entwicklung von Entscheidungsmöglichkeiten
 - › Identifizierung von Zielen für Erhaltungstherapie

Ziel 5 – Strategien zur Überwindung von Therapieresistenz

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

Besondere Leistungen im Bereich Lungenkrebs – Ziele bis einschließlich 2014

Deregulierung des TGF- β Signalweges im Lungenkrebs – Mechanismen der Tumorsuppression und Tumor Heterogenität

- » Umfassende molekulare Charakterisierung des Adenokarzinoms der Lunge (Cancer Genome Atlas Research Network, *Nature* 511:543, 2014); das Enzym Phosphodiesterase-4 reguliert über den Transkriptionsfaktor HIF die Teilungsaktivität der Tumorzellen und das Wachstum von Blutgefäßen im Lungenkrebsgewebe (Pullamsetti et al., *Oncogene* 32:1121, 2013); neue Methoden zur Untersuchung der klonalen Tumorentstehung und Metastasierung (Charles et al., *Nat Commun* 5:3981, 2014); Lange nichtkodierende Ribonukleinsäure TARID regelt die Demythelierung des Tumorsuppressorgens TCF21 (Arab et al., *Mol Cell* 55:604, 2014)

Aufbau von DZL-Patientenkohorten

- » Harmonisierung des Kohortenaufbaus zwischen den DZL Standorten: Entwicklung eines gemeinsamen Lungenkrebs-Datenformats und Validierung der Biobank Akquise Strategien (Marwitz et al., *Lab Invest* 94:92, 2014; Shevchuk et al., *J Proteome Res* 13:5230, 2014)

Fortschritte in der prädiktiven Diagnostik – Biomarker

- » Unterschiede in den Wachstumsmustern des Lungen-Adenokarzinoms lassen auf molekulare Alterationen schließen und beeinflussen die Prognose (Warth et al. *J Clin Oncol* 30:1438, 2012; Warth et al. *Eur Resp J* 43:872, 2014); ein Anstieg der zirkulierenden miRNA-142-3p im Serum korreliert mit frühem Rezidiv

des Adenokarzinoms (Kaduthanam et al., *Lung Cancer* 80:223, 2014); epigenetisches Screening identifiziert genotyp-spezifische Promotor DNA-Methylierung und krebserregendes Potential des CHRNA4 Gens (Scherf et al., *Oncogene* 32:3329, 2013); Prognostische Bedeutung der IGF-1 Signalweg Mutationen für den Lungenkrebs (Reinmuth et al., *Human Pathol* 45:1162, 2014)

Patientenforum und Teilnahme an klinischen Studien der Phase III

- » Neue Erkenntnisse der Platinumbasierten Therapie von Nicht-Kleinzelligem Lungenkrebs – REVEL Studie (Garon et al., *Lancet* 384:665, 2014); Ceritinib in ALK-Strukturveränderten Nicht-Kleinzelligem Lungenkrebs – ASCEND Studie (Shaw et al., *N Engl J Med* 370:1189, 2014); Docetaxel in Kombination mit Nintedanib in der Behandlung von Nicht-Kleinzelligem Lungenkrebs – LUME-Lung 1 Studie (Reck et al., *Lancet Oncol* 15:143, 2014)

Ausgewählte Publikationen der DZL-Wissenschaftler im Bereich Lungenkrebs bis einschließlich 2014

- Lindroth AM, Schäfer A, Oakes C, Weichenhan D, Lukanova A, Lundin E, Risch A, Meister M, Dienemann H, Dyckhoff G, Herold-Mende C, Grummt I, Niehrs C, Plass C. Long noncoding RNA TARID directs demethylation and activation of the tumor suppressor TCF21 via GADD45A. *Mol Cell*. 55:604, 2014
- Charles JP, Fuchs J, Hefter M, Vischedyk JB, Kleint M, Vogiatzi F, Schäfer JA, Nist A, Timofeev O, Wanzel M, Stiewe T. Monitoring the dynamics of clonal tumour evolution in vivo using secreted luciferases. *Nat Commun* 5:3981, 2014
- Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann CN, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Novello S; for the LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 15:143, 2014
- Edelman MJ, Schneider CP, Tsai CM, Kim HT, Quoix E, Luft AV, Kaleta R, Mukhopadhyay P, Trifan OC, Whitaker L, Reck M. Randomized phase II study of ixabepilone or paclitaxel plus carboplatin in patients with non-small-cell lung cancer prospectively stratified by beta-3 tubulin status. *J Clin Oncol* 31:1990, 2013
- 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, Stamatis G, Zuna I, Griesinger F, Thomas M, TREAT Investigators. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol* 24:986, 2013
- Huber RM, Reck M, Thomas M. Current status of and future strategies for multimodality treatment of unresectable stage III nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*, 42:1119, 2013
- Reck M, Heigener DF, Mok T, Soria JC, Rabe KF. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 382:709, 2013

Im Jahr 2014 gaben DZL-Wissenschaftler im Bereich Lungenkrebs mehr als 109 Publikationen heraus.

Plattform Biobanking

Wissenschaftliche Koordinatoren

Prof. Dr. Andreas Günther (UGMLC)

Dr. Thomas Muley (TLRC)

Beteiligte DZL-Standorte

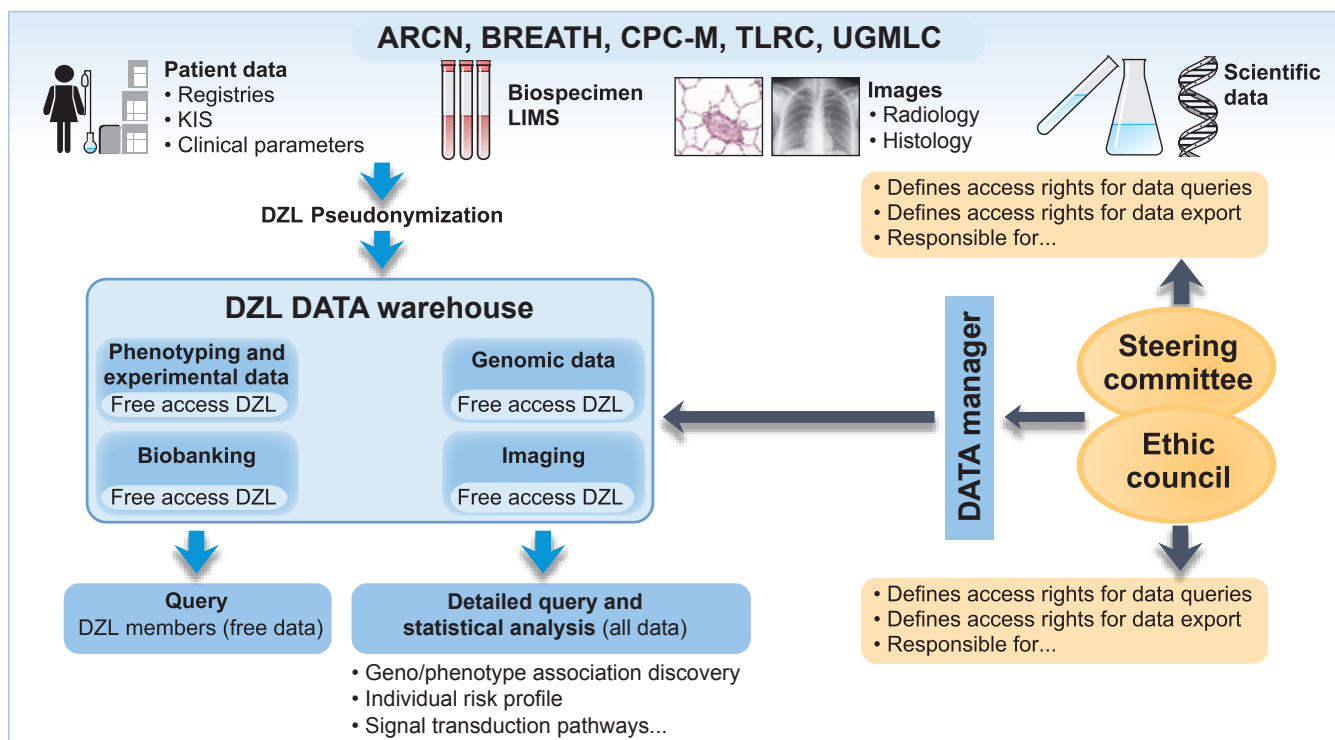
alle

Beteiligte DZL-Projektleiter

13

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

nen Kooperationspartnern soll ein einfacher Zugriff auf diese Biomaterialien und Daten ermöglicht werden. Alle DZL-Standorte sind beteiligt, ein besonderes Interesse gilt daher der Harmonisierung der Vorgehensweisen bzgl. Qualitätskontrolle und Datenmanagement.



Erreichte Ziele bis einschließlich 2014

Umsetzung eines DZL-Biobank Portals
<http://www.dzl.de/index.php/de/forschung/plattformen/biobank>



Erstellung einer Datenbank der bereits existierenden (retrospektiven) Biomaterialien, darin enthalten:

Art der Biomaterialien, Lagerungsort, Kontaktinformation, Status zur Patienteneinwilligung, existierende Ethikvoten sowie phänotypisierende Daten verbunden mit denjenigen im Biobanken Portal und den Katalogen der TMF e.V. und des BBMRI

Entwicklung der folgenden Dokumente und Vorgehensweisen für die prospektive Biomaterialsammlung:

- » DZL Plattform Biobanking Geschäftsordnung und Anfrageformular, frei gegeben zur Nutzung vom DZL Board of Directors
- » DZL-weite, harmonisierte Patientenaufklärung und – Einwilligung basierend auf den neuesten Standards, erste positive Voten von Ethikkommissionen liegen vor
- » DZL Datenschutzkonzept basierend auf den aktuellen Standards der TMF
- » Erstellung von SOPs zur Dokumentenerstellung sowie für alle Verfahrensweisen verbunden mit der Plattform Biobanking
- » Software-Lösung zur DZL-zentralen Pat- und Lab-ID-Erstellung
- » Entwicklung einer DZL Datenmanagementstruktur inklusive DZL Data Warehouse

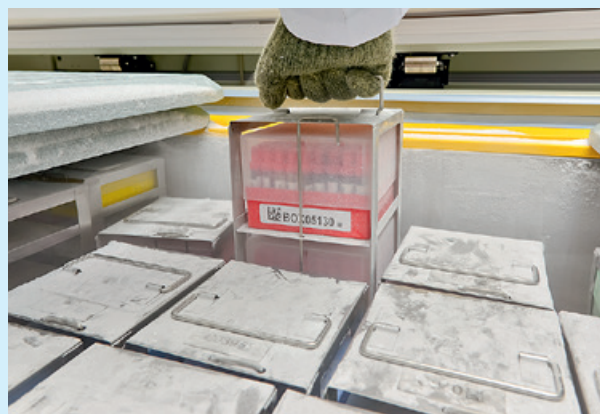
Representation der DZL-Plattform Biobanking und Datenmanagement bei

- » Nationalen Meetings (z. B. Deutsches Biobankensymposium, DZL-Jahrestreffen und internationale Symposien, Treffen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie)
- » Publikationen (z. B. auf der Homepage des Lungeninformationsdienstes, Publikationen mit Bezug zur Biobank)

- » Arbeitsgruppe Biobanking der TMF e. V. und des German Biobank Node (GBN)

Koordination des Biobanking und Data Warehouse Konzepts mit anderen Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG)

- » Vereinbarung, reguläre Treffen abzuhalten (zweimal jährlich): zur Koordination gemeinsamer Aktivitäten im Biobanking, IT und Datenmanagement innerhalb der verschiedenen DZG
- » Vereinbarung einen gemeinsamen DZG-Biobankenkatalog zu implementieren
- » Vereinbarung zur Nutzung des „Laboratory Information and Management Systems“ (LIMS) zum qualitätssicheren Management der Bioproben
- » Einführung der Arbeitsgruppen „Probenkatalog“ und „LIMS“
- » Vereinbarung zur Erstellung individueller State-of-the-art-Datenschutzkonzepte auf Basis der TMF-Vorlage
- » Vereinbarung zur Verbesserung der Kompatibilität existierender Datenmanagementsysteme in den verschiedenen DZG hinsichtlich der Einführung eines gemeinsamen DZG-weiten Data Warehouse Systems
- » Vereinbarung zur Verbesserung von Qualitätsmanagement-Aspekten, Einführung einer Sammlung von DZG-übergreifenden SOPs
- » Vereinbarung zur künftigen gemeinsamen Öffentlichkeitsarbeit (Flyer, Filme, gemeinsame Publikationen)



Top-10-Publikationen mit Beiträgen der Plattform Biobanking

- Marwitz S, Kolarova J, Reck M, Reinmuth N, Kugler C, Schädlich I, Haake A, Zabel P, Vollmer E, Siebert R, Goldmann T, Ammerpohl O. The tissue is the issue: improved methylome analysis from paraffin-embedded tissues by application of the HOPE technique. *Lab Invest* 94: 927, 2014
- Meister M, Belousov A, Xu EC, Schnabel P, Warth A, Hoffmann H, Dienemann H, Riedlinger J, Bodenmueller H, Zolg W, Herth FJF, Muley T. Intra-tumor Heterogeneity of Gene Expression Profiles in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *J Bioinformatics Res Studies* 1:1, 2014
- Warth A, Muley T, Dienemann H, Goepfert B, Stenzinger A, Schnabel PA, Schirmacher P, Penzel R, Weichert W. ROS1 Expression and Translocations in Non-Small Cell Lung Cancer: Clinicopathological Analysis of 1478 Cases. *Histopathology* 65:187, 2014
- Aumiller V, Balsara N, Wilhelm J, Guenther A, Königshoff M. WNT/ β -catenin signaling induces interleukin 1 production by alveolar epithelial cells in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 49:96, 2013
- 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, Guenther A. Comparative Proteome Analysis of Lung Tissue from Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF), Non-specific Interstitial Pneumonia (NSIP) and Organ Donors. *J Proteomics* 85:109, 2013
- Nkyimbeng T, Ruppert C, Shiomi T, Dahal B, Lang G, Seeger W, Okada Y, D'Armiento J, Günther A. Pivotal role of Matrix Metalloproteinase 13 in extracellular matrix turnover in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One* 8:e73279; 2013
- Pandey RC, Michel S, Schieck M, Binia A, Liang L, Klopp N, Franke A, von Berg A, Bufe A, Rietschel E, Heinzmann A, Laub O, Simma B, Frischer T, Genuneit J, Illig T, Kabesch M. Polymorphisms in extracellular signal-regulated kinase family influence genetic susceptibility to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 131:1245, 2013
- Pedersen F, Marwitz S, Seehase S, Kirsten AM, Zabel P, Vollmer E, Rabe KF, Magnussen H, Watz H, Goldmann T. HOPE-preservation of paraffin-embedded sputum samples—a new way of bioprofiling in COPD. *Respir Med* 107:587, 2013
- Schieck M, Michel S, Suttner K, Illig T, Zeilinger S, Franke A, Vogelberg C, von Berg A, Bufe A, Heinzmann A, Laub O, Rietschel E, Simma B, Frischer T, Genuneit J, Kerzel S, Kabesch M. Genetic variation in T(H)17 pathway genes, childhood asthma, and total serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 133:888, 2013
- Zeilinger S, Kühnel B, Klopp N, Baurecht H, Kleinschmidt A, Gieger C, Weidinger S, Lattka E, Adamski J, Peters A, Strauch K, Waldenberger M, Illig T. Tobacco smoking leads to extensive genome-wide changes in DNA methylation. *PLoS One* 8:e63812, 2013

Plattform Imaging / Bildgebende Verfahren

Wissenschaftliche Koordinatoren

Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor, TLRC

Prof. Dr. Matthias Ochs, BREATH

Prof. Dr. Heinz Fehrenbach, ARCN

Beteiligte DZL-Standorte

alle

Beteiligte DZL-Projektleiter

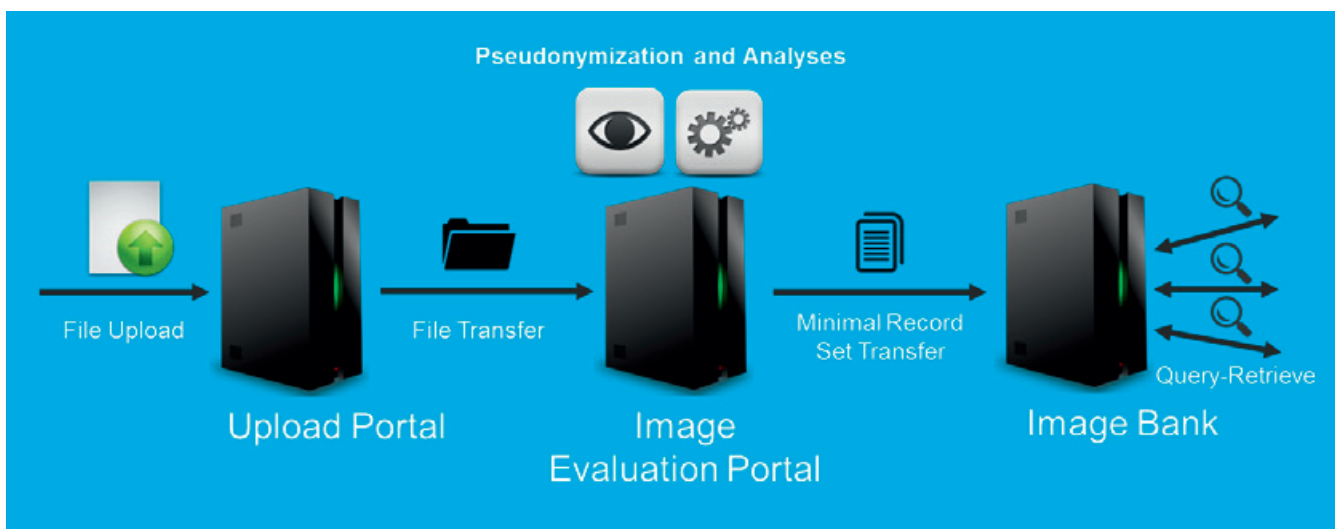
23

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

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



Während in 2012 und 2013 die Weichen für eine gut funktionierende Interaktion zwischen der Plattform und den Disease Areas gestellt wurden, hat sich die Plattform Imaging in 2014 als umfassende Methodenplattform innerhalb des DZL etabliert.



Erreichte Ziele bis einschließlich 2014

Struktur und Organisation der Plattform

- » Koordination
 - › Aufbau eines Büros zur zentralen Koordination der Plattform Imaging am TLRC
- » Entwicklung und Umsetzung von Kommunikationsstrategien
 - › Nutzung und Pflege des DZL-Intranets
 - › Nutzung und Pflege des E-Mail-Verteilers
 - › Organisation von Telefonkonferenzen innerhalb des Führungskreises der Plattform (je ein Ansprechpartner für Mikroskopie und Radiologie pro Standort)
- » Zwei Mitgliedertreffen pro Jahr:
 - › Working Group Meeting während des jährlichen DZL-Treffens
 - › Workshop der Plattform Imaging

Image Bank

- » Ausarbeitung einer Geschäftsordnung und Bereitstellung dieser über das DZL-Intranet
- » Installation der Data Warehouse Lösung i2b2 (Informatics for Integrating Biology & the Bedside) in Übereinstimmung mit dem zentralen DZL Data Warehouse
- » Implementierung
 - › eines Bilddaten-Management-Portals
 - › eines Konzepts zur automatischen, quantitativen Auswertung der Bilddaten (post-processing)
 - › von Funktionen zur Erfassung und Auswertung longitudinaler Studien
- » Bestimmung eines minimalen Datensatzes, um Bilddaten im Data Warehouse zu indizieren.
- » Erstellung einer SOP zur Pseudonymisierung von Bilddaten aus klinischen Studien

Erreichte Ziele im Bereich technologische Entwicklung:

- » „Design-based stereology“ – Qualitätsstandards für den Einsatz am Tiermodell
 - › Grundlegende Konzepte

- › Pathologiebasierte Empfehlungen quantitativer Parameter für verschiedene Lungenerkrankungen
 - › Detaillierte Beispielrechnungen basierend auf echten Rohdaten.
 - › Beispielhafte Verwendung der „design-based stereology“ gegenüber dem klassischen „cell profile counting“ in der Analyse endobronchialer Biopsien.
 - › Übertragung der „design-based stereology“ (Standorte ARCN und BREATH) auf Tiermodelle bronchio-pulmonaler Dysplasien am Standort UGMLC.
-
- » Fourier „Decomposition-MRT“ im Vergleich zur Dynamischen Kontrastmittelperfusion und ihr Einsatz in den Krankheitsbereichen Mukoviszidose (CF), COPD und PH.
 - » Frühe Emphysemdiagnose durch in-vivo Phasenkontrast-Bildgebung.
 - » Konfokales 4D (z-stacks over time) „live cell imaging“ von ex-vivo Maus-Lungengewebe.
 - » FRET Reporter für Enzymaktivität
 - › Proteasenaktivität in Mausmodellen, Mukoviszidose (CF) und COPD Patienten.
 - » Implementierung morpho-funktionaler MRT-Protokolle zur Durchführung nicht invasiver Studien bei früher Mukoviszidose (CF).
 - » Korrelation des radio- und histo-morphologischen Musters pulmonarer Adenokarzinome
 - » Optische Kohärenzmikroskopie (OCM) zur Abbildung dynamischer zellulärer Prozesse in den Atemwegen für die trans-tracheale OCM-Bildgebung in lebenden Mäusen; soll auf Endoskopie übertragen werden.

Beispiele für die Verwendung bildgebender Verfahren (Imaging) in DZL-Forschungsbereichen:

Krankheitsbereich COPD

- » COSYCONET Substudie mit CT und MRT (alle DZL-Standorte involviert)
- » Lungenbildung für die endoskopische Behandlung (DZL-Standorte ARCN, TLRC)

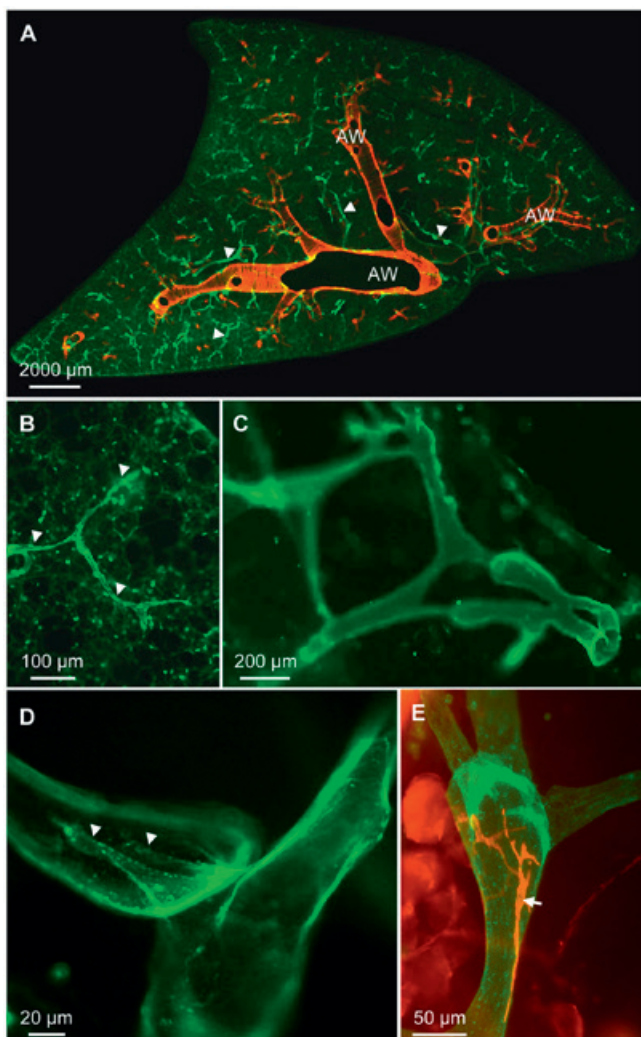
Krankheitsbereich Mukoviszidose

- » Beobachtungsstudie an Kindern, bei denen im Neugeborenen-Screening CF diagnostiziert wurde (TRACK-CF-Kohorte)

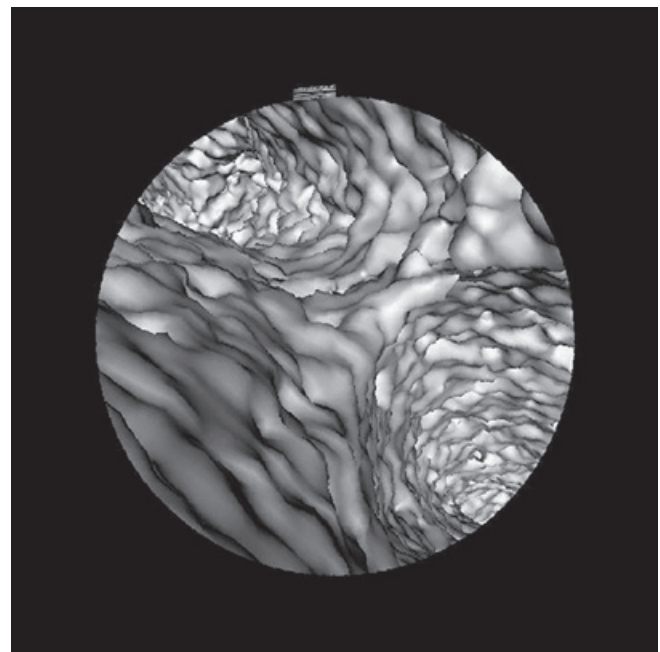
- » „Preventive hypertonic saline inhalation study“ (PRESIS) – (alle DZL-Standorte involviert)

Krankheitsbereich Interstitielle Lungenerkrankungen / DPLD

- » „Attention to Infants with Respiratory Risks (AIRR) Study“ (DZL-Standorte CPC-M, UGMLC)



Immunohistochemische Darstellung des anti-CD90/Thy-1-Antikörpers (grün) CD90/Thy-1 in präzisionsgeschnittenen murinen Lungen. (Abb. aus: T. Kretschmer et al., PLoS ONE. 2013; 8(2): e55201)

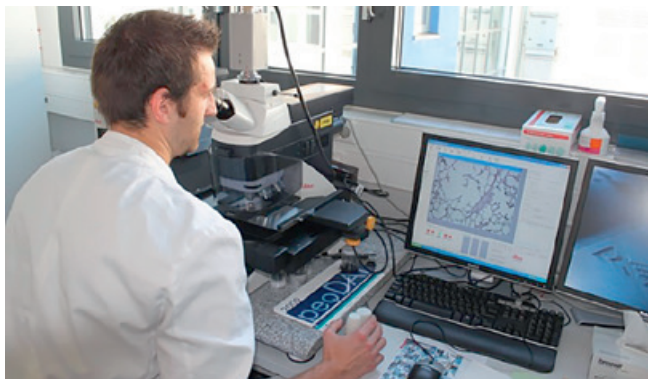


Virtuelle Bronchoskopie, Teilung der Luftröhre (Trachea) und der rechten und linken Hauptbronchus

Plattform Imaging – Ausgewählte Publikationen aus den Bereichen der Mikroskopie und der Radiologie bis einschließlich 2014

Mikroskopie:

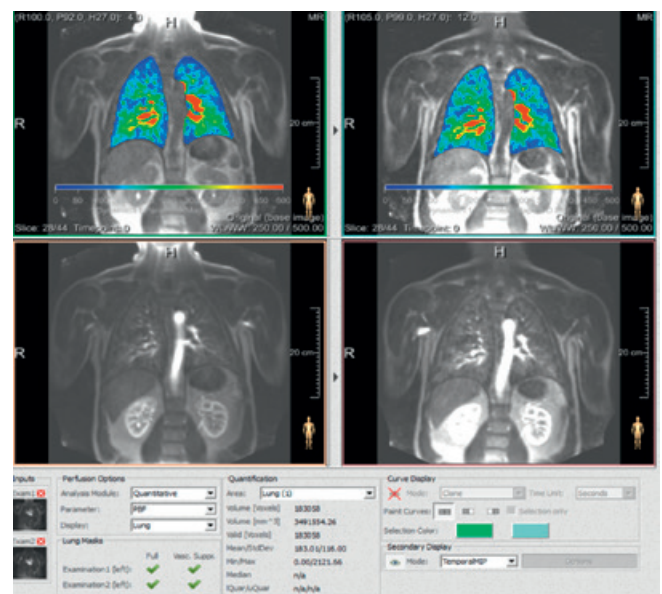
- Bratu VA, Erpenbeck VJ, Fehrenbach A, Rausch T, Rittinghausen S, Krug N, Hohlfeld JM, Fehrenbach H, Cell counting in human endobronchial biopsies–disagreement of 2D versus 3D morphometry. PLoS One 9:e92510, 2014
- Hu H-Y, Vats D, Vizovisek M, Kramer L, Germanier C, Wendt K U, Rudin M, Turk B, Plettenburg O, Schultz C. In vivo imaging of mouse tumors by a lipidated cathepsin S substrate. Angew Chem Int Ed 53:7669, 2014
- Madurga A, Mižíková I, Ruiz-Camp J, Vadász I, Herold S, Mayer K, Fehrenbach H, Seeger W, Morty RE, Systemic hydrogen sulfide administration partially restores normal alveolarization in an experimental animal model of bronchopulmonary dysplasia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2014; 306:L684, 2014
- Muehlfeld 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. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 305:L205, 2013
- Vasilescu DM, Gao Z, Saha PK, Yin L, Wang G, Haefeli-Bleuer B, Ochs M, Weibel ER, Hoffman EA. Assessment of morphometry of pulmonary acini in mouse lungs by nondestructive imaging using multiscale microcomputed tomography. Proc Natl Acad Sci U S A 109:17105, 2012



Laser-Mikrodissektion

Radiologie:

- 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. Eur Respir J 41:943, 2014.
- Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsche E, Sommerburg O, Ley S, Sumkaskaite M, Biederer J, Kauczor HU, Eichinger M, Mall MA. Magnetic Resonance Imaging Detects Changes in Structure and Perfusion, and Response to Therapy in Early Cystic Fibrosis Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med 189: 956, 2014
- Yaroshenko A, Meinel FG, Bech M, Tapfer A, Velroyen A, Schleede S, Auweter S, Bohla A, Yildirim AO, Nikolaou K, Bamberg F, Eickelberg O, Reiser MF, Pfeiffer F. Pulmonary Emphysema Diagnosis with a Preclinical Small-Animal X-ray Dark-Field Scatter-Contrast Scanner. Radiology 269: 427, 2013



Quantitative Analyse der Perfusions-Magnetresonanztomographie „Pulmo-MR“ (Abb.: MeVis/Bremen)

Clinical Trial Board und Klinische Studien im DZL

Wissenschaftliche Koordinatoren

Prof. Dr. Norbert Krug (Leiter), BREATH

PD Dr. Henrik Watz, ARCN

Prof. Dr. Juergen Behr, CPC-M

Prof. Dr. Michael Thomas, TLRC

Prof. Dr. H. Ardeschir Ghofrani, UGMLC

Das DZL stellt jedes Jahr einen Teil seines Budgets für innovative klinische Studien zur Verfügung, die auf Initiativen von DZL-Wissenschaftlern basieren („Investigator Initiated Trials“). Diese in einem kompetitiven Verfahren vergebenen Mittel ermöglichen es DZL-Wissenschaftlern, auf neueste Entwicklungen ihres Gebietes zu reagieren und solche Entwicklungen schnellstmöglich zum Wohle der Patienten weiterzuentwickeln. Die Mittel sind als Startkapital zu verstehen, die einen schnellen Transfer neuester Erkenntnisse in „first in human“-Untersuchungen ermöglichen, bevor ex-

ternes Sponsoring in Betracht gezogen oder realisiert werden kann.

Seit 2012 hat es jährliche Ausschreibungen gegeben, die DZL-PIs die Bewerbung für diese Mittel ermöglichen. Die eingereichten Bewerbungen werden vom DZL-Ausschuss für klinische Studien (Clinical Trial Board) gesichtet und kompetitiv bewertet. Die finale Entscheidung über die Förderung trifft der DZL-Vorstand auf Basis der Empfehlungen des Clinical Trial Boards.

In der Tabelle unten sind die nach diesem Prozedere ausgewählten und derzeit laufenden, klinischen Studien aufgelistet.

Koordinierende/r Wissenschaftler	Disease Area	Beteiligte DZL-Standorte	Titel
Mall	Zystische Fibrose	alle	“Randomized, double-blind, controlled pilot study on the safety of hypertonic saline as a preventative inhalation therapy in newborn patients with cystic fibrosis (PRESIS)”
Thomas/Huber	Lungenkrebs	ARCN, CPC-M, TLRC	Comprehensive characterization of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) by integrated clinical and molecular analysis
Voswinckel/Vogelmeier	COPD	ARCN, UGMLC	“Clinical validation of the iNOS-EMAPII axis as biomarkers, predictors and novel targets in COPD”
Vogelmeier	COPD	ARCN, BREATH, UGMLC	“Clinical study to investigate safety, tolerability, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple doses of the human GATA-3-specific DNAzyme solution SB010 in patients with moderate to severe COPD – A randomised, double-blind, parallel, multicentre, pilot study”
Behr/Günther	Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen	alle	“Exploratory efficacy and safety study of oral pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF in lung fibrosis)”
Kauke/Winter/Neurohr/Schramm	Lungenerkrankungen im Endstadium	BREATH, CPC-M	“Impact of de-novo donor-specific antibodies on short- and long-term survival following single and double lung transplantation”
Herold/Lohmeyer/Welte	Pneumonie und akutes Lungenversagen	BREATH, GMLC	“Promotion of host defense and alveolar barrier regeneration by inhaled GM-CSF in patients with pneumonia-associated ARDS”

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

Technologietransfer-Konsortium des DZL

Vorsitzende

Dr. Christian Stein (Geschäftsführer der Ascenion GmbH)

Dr. Peter Stumpf (Geschäftsführer der TransMIT GmbH)

Wissenschaftlicher Berater

Prof. Dr. Werner Seeger (DZL-Vorstandsvorsitzender)

Technologietransfer-Kontaktperson

Dr. Annegret Zurawski (DZL-Standortkoordinatorin, Hannover)

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

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

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

Zum Technologietransfer-Konsortium des DZL gehören die folgenden Institutionen:



Das Technologietransfer-Konsortium des DZL sichtete alle eingereichten Abstract-Beiträge für das DZL-Jahrestreffen 2014 und identifizierte dabei einige, deren Inhalte möglicherweise eine patentrelevante Verwertung nach sich ziehen könnten. Zudem organisierte das DZL bei seinem internationalen

DZL-Symposium in Hannover eine Diskussionsrunde mit dem Thema „What the industry wants from science and vice versa“. Im Fokus stand die Schnittstelle zwischen Wissenschaft und Industrie, zahlreiche Mitglieder des Technologietransfer-Konsortiums nahmen an der angeregten Diskussion teil.



DZL-Projektleiter, Mitglieder des Technologietransfer-Konsortiums und Vertreter der Industrie nahmen an der Diskussionsrunde „What the industry wants from science and vice versa“ beim Internationalen DZL-Symposium 2014 in Hannover teil.

Kooperation und Kollaboration

3. DZL-Jahrestreffen in Heidelberg

Mehr als 400 Lungenforscher kamen beim 3. DZL-Jahrestreffen am 21. und 22. Januar 2014 in der Heidelberger Stadthalle zusammen, um über die aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diskutieren und Neuerungen im DZL zu besprechen. Bei dem zweitägigen Treffen präsentierten die Koordinatoren der acht Krankheitsgebiete und der Plattformen Biobanking sowie Imaging wissenschaftlichen Fortschritte und Highlights ihrer Arbeitsgruppen im Plenum. Sieben Vertreter des internationalen wissenschaftlichen Beirats des DZL (Scientific Advisory Board) standen dem Direktorium beratend zur Seite. Darüber hinaus trafen sich die verschiedenen DZL-Gruppen zu Arbeitsbesprechungen. Die Beteiligung der jungen Lungenforscher am Jahrestreffen war enorm: In zwei Sessions mit nahezu 200 Postern stellten Nachwuchswissenschaftler ihre Projekte vor. Die Gewinner der Posterpreise in den acht Krankheitsbereichen des DZL waren: Sabine Bartel

(CPC-M) für den Bereich Asthma und Allergien, Korbinian Ballweg (CPC-M) für den Bereich COPD, Ute Oltmanns (TLRC) für den Bereich Zystische Fibrose, Rory Morty (UGMLC) für den Bereich Pneumonie und akute Lungenschädigungen, Herbert Schiller (CPC-M) für den Bereich diffuse parenchymatöse Lungenerkrankung, Prakash Chelladurai (UGMLC) und Rebecca Schmidt (TLRC) (geteilter Preis) für den Bereich Pulmonale Hypertonie, Saskia Ulrich (BREATH) für den Bereich Lungenerkrankungen im Endstadium, Anja Schmall (UGMLC) für den Bereich Lungenkrebs und Jens Hansen (TLRC) für den Bereich Plattformen/Imaging. Die jungen Forscher standen neben renommierten Wissenschaftlern auch im Fokus des Technologietransfer-Konsortiums, das beim Jahrestreffen Ratschläge zur Patentierung und zur "effizienten und effektiven Kapitalisierung" von Forschungsergebnissen gab.



Internationales DZL-Symposium 2014 in Hannover

Rund 350 Wissenschaftler trafen sich vom 8. bis 10. Mai 2014 zum 3. Internationalen DZL-Symposium „Lung Regeneration and Beyond: BREATH meets REBIRTH“, das vom DZL-Standort Hannover (BREATH) gemeinsam mit dem Exzellenzcluster REBIRTH (From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy) im Schloss Herrenhausen ausgerichtet wurde. Themen des Symposiums waren unter anderem: innovative Methoden aus den Bereichen Transplantation, künstliche Organe, Tissue Engineering, regenerative Therapien und Stammzellforschung.

Die Überführung der wissenschaftlichen Ergebnisse in die klinische Praxis oder industrielle Anwendungen war ein zentrales Thema des Symposiums. Nicht nur Wissenschaftler,

sondern auch Politiker, Industrievertreter sowie Technologietransferbeauftragte erhielten beim Symposium die Möglichkeit, sich zu diesen Bereichen auszutauschen. In einem Diskussionsforum erörterten Vertreter des DZL, des Technologietransfer-Konsortiums des DZL und der Industrie zudem in einer Podiumsdiskussion die Frage „What industry wants from science – and vice versa“.

Die Abstracts aller Vorträge und Poster des Symposiums wurden im Kongressband „3rd International DZL Symposium: Lung Regeneration and Beyond – BREATH meets REBIRTH“ (ISBN 978-3-00-045880-4) veröffentlicht, darüber hinaus erschienen die Poster-Abstracts in der Fachzeitschrift „Pneumologie“ (Ausgabe Juni 2014).



Nachwuchsförderung und Chancengleichheit

Die Ausbildung und Karriereförderung junger Lungenwissenschaftler hat hohe Priorität im DZL. Das DZL bietet verschiedene Optionen an, die vielversprechende junge Lungenforscher unterstützen:

Nachwuchsförderung in standortspezifischen Programmen

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

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

- Graduiertenzentren der Christan-Albrechts-Universität zu Kiel und der Universität zu Lübeck
- Graduiertenprogramme, die aus der DFG-Exzellenzinitiative hervorgegangen sind
- „Borstel Biomedical Research School (BBRS)“

DZL-Standort Hannover (BREATH)

- „Hannover Biomedical Research School (HBRS)“
- „HBRS Structured Medical Doctors' Program (StrucMed Program)“
- vierteljährliche DZL-BREATH-Kolloquien

DZL-Standort München (CPC-M)

- CPC-Forschungskolleg „Lung Biology and Disease“
- „Munich Medical Research School (MMRS)“
- „Helmholtz Graduate School Environmental Health (HELENA)“

DZL-Standort Heidelberg (TLRC)

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

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

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

DZL-Mentoring-Programm

Das im Jahr 2014 konzipierte DZL-Mentoring-Programm „Careers in Respiratory Medicine“ hat das Ziel, exzellente Nachwuchswissenschaftler bei ihrer Karriere im Bereich der Lungenbiologie und -medizin zu fördern und sie für zentrale Führungspositionen zu qualifizieren. Im Jahr 2014 qualifizierten sich elf hochmotivierte Wissenschaftler für die Teilnahme am Programm. Den jungen Forschern steht jeweils ein individuell ausgewählter Mentor zur Seite. Ergänzt wird das Programm durch Workshops und Softskill-Kurse, u. a. in den Bereichen Projektmanagement/ Grundlagen des Wissensschaffsmanagements, Kommunikation/ Gesprächsführung/ Konfliktmanagement, Führung und soziale Kompetenz. Im Januar 2015 fand eine Kick-Off-Veranstaltung des ersten Jahrgangs im Rahmen des 4. DZL-Jahrestreffens in Hamburg statt. Neben den bisherigen DZL-Mentoren konnten zudem weitere renommierte DZL-Wissenschaftler als Mentoren gewonnen werden, um das Programm in den folgenden Jahren zu verstärken.

Deutsch-Französische Lungenschule

Die Deutsch-Französische Lungenschule startete im Jahr 2013. Durch die Gründung dieses Programms wird es deutschen und französischen Studenten sowie Postdocs, die im Bereich Lungenforschung aktiv sind, ermöglicht, neue Techniken zu erlernen, sich mit anderen Wissenschaftlern auszutauschen und ein internationales Netzwerk zu etablieren. Regelmäßige Sommer und Winter Schools in Frankreich und Deutschland unterstützen dabei den Austausch. Koordiniert wird das Programm vom DZL-Standort München (CPC-M) aus.

Chancengleichheit

Maßnahmen zur Sicherstellung der Chancengleichheit werden in enger Zusammenarbeit mit den entsprechenden Gremien an den jeweiligen Institutionen der DZL-Standorte durchgeführt. Dabei werden u. a. im Rahmen von Gleichstellungsprogrammen der teilnehmenden Universitäten vorzugsweise weibliche Forscher auf jeder Ebene – vom Trainee bis zum wissenschaftlichen Beirat – angeworben. Großer Wert wurde auch darauf gelegt, die Anzahl weiblicher DZL-Projektleiter (Principal Investigators) zu erhöhen. Seit Gründung des DZL im Jahr 2011 (14% weibliche PIs) konnte der Anteil an weiblichen PIs auf 20% (2014) erhöht werden.

Das DZL in der Öffentlichkeit

Im Bereich der Öffentlichkeitsarbeit engagiert sich das DZL unter anderem durch wissenschaftliche Symposien, die Präsenz auf nationalen und internationalen Kongressen, Printangebote wie Broschüren, Flyer und Jahresberichte, Patientenforen und seine Internetpräsenz www.dzl.de. In der Homepagekategorie „New this week in PubMed“ erscheinen wöchentlich die neuesten Publikationen von DZL-Wissen-

schaftlern. Das DZL stellt sich ebenfalls in einem kurzen Filmportrait, das auf der Homepage und über YouTube verfügbar ist, vor. Darüber hinaus richtet das DZL auch gemeinsam mit den anderen Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) Veranstaltungen aus, um verschiedene Zielgruppen für seine Anliegen zu sensibilisieren und auf seine Aktivitäten aufmerksam zu machen.

Zu den Highlights des Jahres 2014 zählten folgende Ereignisse:

- Das DZL hatte eine führende Rolle bei der Ausrichtung des **Internationalen Kongresses der European Respiratory Society (ERS) im September 2014 in München**. Den Kongressvorsitz hatten die DZL-Wissenschaftler Prof. Dr. Oliver Eickelberg und Prof. Dr. Jürgen Behr inne. Darüber hinaus gab es zahlreiche Preisträger, Vortragende und Vortragsvorsitze aus den Reihen des DZL und das Zentrum war mit einem Informationsstand im Kongressbereich „World Village“ präsent.
- Beim **Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP e. V.) im März 2014 in Bremen** hatte das DZL eine starke Präsenz – einschließlich eines Informationsstandes, Vortragenden, Preisträgern und Vortragsvorsitzen.
- Das **3. Internationales DZL-Symposium im Mai 2014 in Hannover** brachte rund 350 Lungenforscher aus aller Welt zusammen.
- Das DZL richtete gemeinsam mit den anderen DZG eine **Diskussionsrunde zum Thema „Translationale Forschung“ beim World Health Summit im Oktober 2014 in Berlin** aus.
- Der umfassende **DZL-Jahresbericht 2013** erschien in englischer und deutscher Sprache.
- Neue Ausgaben der regelmäßig erscheinenden **DZL-Mitteilungsseiten in der Fachzeitschrift „Pneumologie“** wurden veröffentlicht.
- Der erste, vierteljährlich via E-Mail versandte, **DZL-Newsletter** ging im Frühjahr 2014 an den Start.
- Ein **Positionspapier zum Thema Kennzahlen in der Translationalen Forschung** wurde vom DZL im Fachjournal „The Lancet Respiratory Medicine“ publiziert (Grether et al., Lancet Respir Med 2:e13, 2014)
- DZL-Wissenschaftler trugen zum **„Weißbuch Lunge 2014“** bei, Mitherausgeber ist DZL-Direktor Prof. Dr. Tobias Welte (Standort Hannover).
- Die weltweit erste **Monografie zum Thema „Mutation-specific therapies in cystic fibrosis – Current status and prospects“** auf dem Gebiet der Mukoviszidose brachte DZL-Forscher Prof. Dr. Burkhard Tümmler unter Beteiligung weiterer DZL-Wissenschaftler, wie u. a. DZL-Direktor Prof. Dr. Marcus Mall (Standort Heidelberg), heraus.
- Gemeinsam mit dem Lungeninformationsdienst veranstaltete das DZL verschiedene **Patientenforen**, u.a. im Rahmen des Internationalen ERS-Kongresses in München.



Preise und Auszeichnungen

- **Prof. Dr. Oliver Eickelberg** (CPC-M-Direktor)
Ernannt zum „Fellow of ERS“* (FERS)
- **Prof. Dr. Roland Eils** (TLRC)
Heidelberg Molecular Life Sciences Investigator Award
- **Prof. Dr. H. Ardeschir Ghofrani** (UGMLC)
Ernannt zum „Fellow of ERS“
- **Prof. Dr. Magdalena Götz** (CPC-M)
Ernst Schering-Preis
- **Prof. Dr. Matthias Griese** (CPC-M)
ERS Award on Rare Pulmonary Disease Research
- **Prof. Dr. Axel Haverich** (BREATH)
Fritz Behrens-Preis (für sein Lebenswerk geehrt)
- **Prof. Dr. Marius Hoepfer** (BREATH)
ERS Award for Lifetime Achievement in Pulmonary Hypertension
- **Prof. Dr. Sabina Janciauskiene** (BREATH)
AstraZeneca Pneumologie-Förderpreis
- **Dr. Dr. Melanie Königshoff** (CPC-M)
ERS Research Award on Idiopathic Pulmonary Fibrosis
- **Dr. Lars Lunding** (ARCN, Nachwuchswissenschaftler)
Preis für die beste Doktorarbeit auf dem Gebiet der Pneumologie, ausgezeichnet von der Deutschen Lungengesellschaft e. V.
- **Sven Michel** (BREATH, Nachwuchswissenschaftler)
DGP**-Forschungspreis für eine herausragende Arbeit auf dem Gebiet der klinischen Forschung (geteilter Preis)
- **Dr. Vanessa Neuhaus** (BREATH, Nachwuchswissenschaftlerin)
DGP-Forschungspreis für eine herausragende Arbeit auf dem Gebiet der klinischen Forschung (geteilter Preis)
- **Dr. Dorothea M. Peters** (UGMLC, Nachwuchswissenschaftlerin)
DGP-Forschungspreis für eine herausragende Arbeit auf dem Gebiet der Grundlagenforschung
- **Prof. Dr. Klaus F. Friedrich Rabe** (Director of ARCN)
Ernannt zum „Fellow of ERS“
- **Prof. Dr. Werner Seeger** (DZL Chairman, Director of UGMLC)
 - Dickinson W. Richards Memorial Medal of the American Heart Association
 - Von Behring-Röntgen-Forschungsmedaille (für sein Lebenswerk geehrt)
 - ERS Congress Chair Award (für sein Lebenswerk geehrt)Ernannt zum „Fellow of ERS“
- **PD Dr. Jens Vogel-Claussen** (BREATH)
Wilhelm-Conrad-Röntgen-Ring-Preis
- **Prof. Dr. Claus Vogelmeier** (UGMLC)
Ernannt zum „Fellow of ERS“
- **Dr. Arne Warth** (TLRC)
Else Kröner-Fresenius-Preis
- **Dr. Sina Webering** (ARCN, Nachwuchswissenschaftlerin)
Young Investigator Award der ERS
- **Prof. Dr. Tobias Welte** (BREATH-Direktor)
Ernannt zum „Fellow of ERS“
- **Dr. Kristin Westphalen** (CPC-M)
ERS Best Publication Maurizio Vignola Award for Innovation in Pneumology 2014 (geteilter Preis)
- **Dr. Mark Oliver Wielpütz** (TLRC)
Christiane Herzog-Forschungspreis

Namen in alphabetischer Reihenfolge

**ERS = European Respiratory Society*

***DGP = Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.*



v. l. n. r.: Prof. Dr. Tobias Welte (DZL-Direktor, in 2014 zudem DGP-Präsident) mit den Gewinnern der DGP-Forschungspreise Dr. Dorothea Peters, Dr. Vanessa Neuhaus, Sven Michel (alle DZL-Nachwuchswissenschaftler) im März 2014 in Bremen



Prof. Dr. Werner Seeger (Vorstandsvorsitzender des DZL, rechts im Bild) ist im Oktober 2014 in Gießen mit der Von Behring-Röntgen-Forschungsmedaille für sein Lebenswerk ausgezeichnet worden (links im Bild: Friedrich Bohl, Präsident der Von Behring-Röntgen-Stiftung und Bundesminister a. D.).



Prof. Dr. Axel Haverich (Co-Koordinator der DZL-Disease Area "Lungenerkrankungen im Endstadium", links im Bild) erhielt den Fritz Behrens-Preis für sein Lebenswerk im Juni 2014 in Hannover.

Lungeninformationsdienst

Der Lungeninformationsdienst (LID) mit Sitz am Helmholtz-Zentrum München ist ein wichtiger Bestandteil des DZL. Der LID bietet auf seinem Online-Portal www.lungeninformationsdienst.de neue Forschungsergebnisse und Patienteninformationen allgemein verständlich für die Öffentlichkeit an.



Schwerpunkthemen auf dem Online-Portal des Lungeninformationsdienstes 2014:

- Fortgeschrittene Lungenerkrankungen (Januar)
- Heuschnupfen (Februar)
- Bronchiektasen (März)
- Fit für den Alltag (April)
- Lungenkrebs (Mai)
- Reisen mit Sauerstoff (Juni)
- Allergisches Asthma (Juli)
- Pneumothorax (August/September)
- Patienten fragen – Experten antworten (Oktober)
- Bronchodilatoren (November)
- Chirurgische Verfahren der Lungenheilkunde (Dezember 2014)



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, einschließlich Interviews führender DZL-Wissenschaftler. Über seine monatlichen Themenschwerpunkte lenkt der Lungeninformationsdienst den Blick ebenfalls auf aktuelle Fragen zu Krankheitsbereichen, Diagnosemethoden und Therapien. Neben den rein wissenschaftlichen Inhalten erhalten Patienten im Online-Portal auch aktuelle Informationen über patientenrelevante Veranstaltungen, Empfehlungen zu neu erschienener Patientenliteratur und Ankündigungen von interessanten TV- und Radiobeiträgen.

Im Zeitraum 2011–2014 hat der Lungeninformationsdienst mehr als 400 News-Beiträge auf seiner Homepage veröffentlicht. Darüber hinaus bietet der LID einen monatlichen Newsletter und individuelle RSS-Feeds an. Die Ende 2011 gestartete Veranstaltungsreihe „Patientenforum Lunge“, die eine breite Spanne verschiedener Lungenerkrankungen thematisiert, ist ein weiterer wichtiger Teil des Lungeninformationsdienstes. Im Jahr 2014 veranstaltete der LID zusammen mit dem DZL Patienten-Informationsforen, u. a. in Kooperation mit der European Lung Foundation im Rahmen einer Lungengesundheitskampagne beim ERS-Kongress in München. Der LID beteiligt sich zudem mit Informationsständen an weiteren Veranstaltungen und interagiert auch aktiv mit Patientenorganisationen, um diese möglichst direkt in seine Planung einzubeziehen und Feedback zu erhalten.



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 Zusammen-

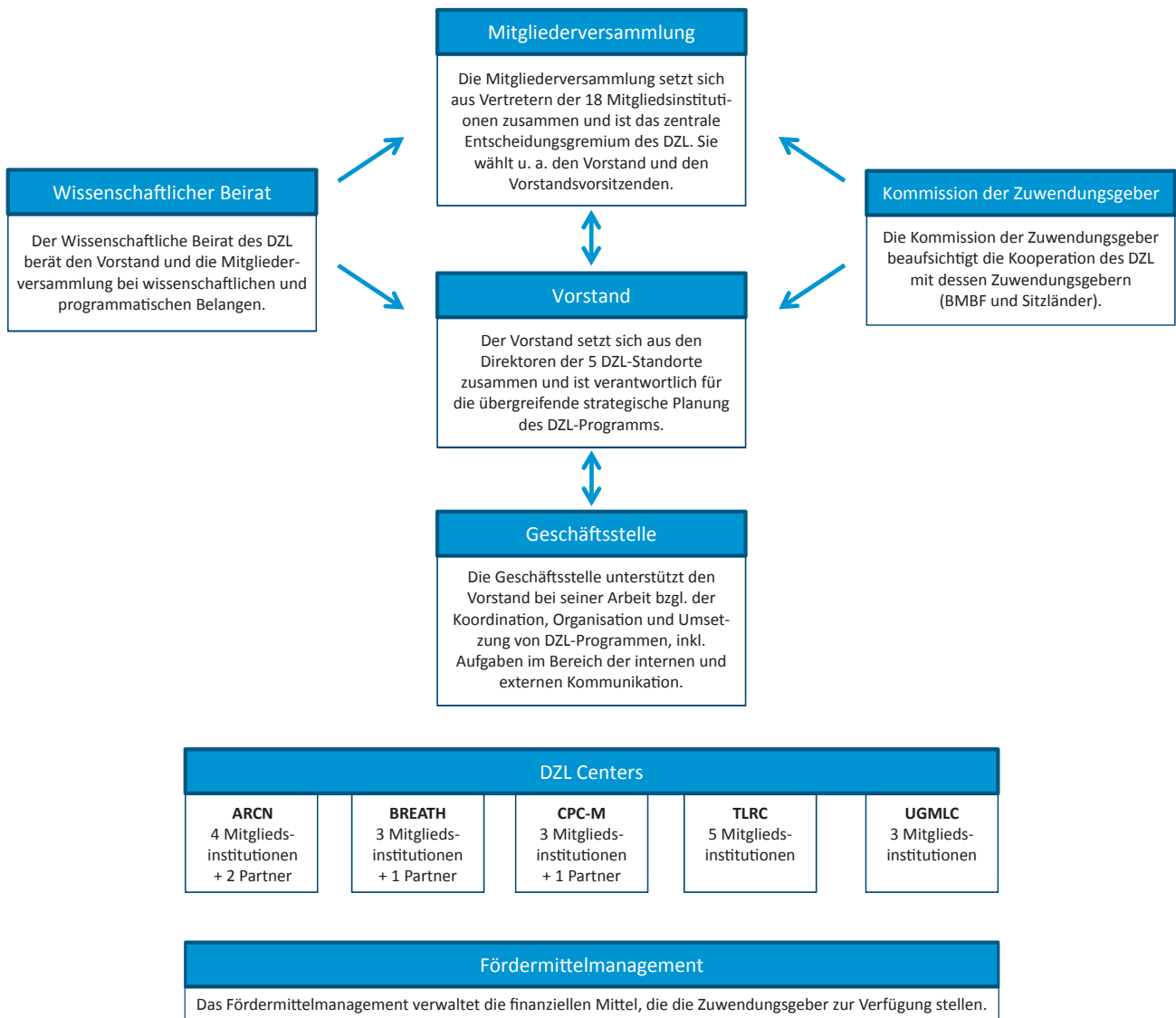
arbeit führender Forscher in den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung die internationale Wettbewerbsfähigkeit des Forschungsstandortes Deutschland verbessern. Damit wird das Land attraktiver für junge Forscher, sowohl innerhalb von Deutschland als auch aus aller Welt.

Im Jahr 2009 wurden das Deutsche Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) gegründet. 2011 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.

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



Struktur des DZL



Vorstand

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

Geschäftsstelle

- Megan Grether, PhD, DZL-Geschäftsführerin (Sept. 2013-Juni 2015, seit Juli 2015 kommissarisch: Dr. Sylvia Weißmann)
- Sabine Baumgarten, M. A., Projektkoordinatorin und Öffentlichkeitsarbeit

Wissenschaftlicher Beirat

Jacob I. Sznajder, MD

(Vorsitzender des Beirats) – Chief, Division of Medicine-Pulmonary, Ernest S. Bazley Professor of Asthma and Related Disorders, Northwestern University Feinberg School of Medicine

Peter J. Barnes, MD

Head of Respiratory Medicine, Imperial College London

Rachel Chambers, PhD

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

Jeffrey M. Drazen, MD

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

Stuart Elborn, MD

Professor of Respiratory Medicine, Belfast City Hospital, Director Centre for Infection and Immunity and Dean, School of Medicine, Dentistry and Biomedical Sciences, Queen's University Belfast

Mark Gladwin, MD

Division Chief, Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Director Vascular Medicine Institute, University of Pittsburgh Medical Center

Marlene Rabinovitch, MD

Professor of Pediatric Cardiology, Stanford University School of Medicine

Susan Shurin, MD

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

Stephen G. Spiro*, MD

Honorary Physician, University College London Hospitals and The Royal Brompton Hospital

Peter M. Suter, MD

Akademien der Wissenschaften Schweiz, Centre Medical Universitaire, University of Geneva

* aus gesundheitlichen Gründen derzeit ausgeschieden

Fördermittelmanagement

Leitung

- Dr. Dorothe Burggraf – Finanzabteilung (Kaufmännisches Fördermittelmanagement)
- Dr. Stefan Echinger – Abteilung „Operations & Support“ (Wissenschaftliches Fördermittelmanagement)

Mitgliederversammlung

Derzeit gehören 18 Mitgliedsinstitutionen zum DZL. Darüber hinaus hat das DZL vier assoziierte Partner (Stand 2015).

Kommission der Zuwendungsgeber

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

DZL-Partnerinstitutionen

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

DIRECTOR

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)

DIRECTOR

Prof. Dr. Marcus A. Mall

Kiel
Borstel
Lübeck
Großhansdorf

Hannover

Marburg
Gießen
Bad Nauheim

Heidelberg

München

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

DIRECTOR

Prof. Dr. Klaus F. Rabe

GIEßEN/MARBURG/BAD NAUHEIM

UNIVERSITIES OF GIESSEN AND MARBURG LUNG CENTER (UGMLC)

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

DIRECTOR

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

MUNICH

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

DIRECTOR

Prof. Dr. Oliver Eickelberg

Grau dargestellt: assoziierte Partner des DZL

DZL-Standort Airway Research Center North (ARCN)

DZL-Standort 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
- Fellow of ERS (FERS, seit 2014)
- Vize-Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)

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: 30

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.

DZL-Standort 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), 2013–2015
- Fellow of ERS (FERS, seit 2014)

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: 48

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 Stammzelltherapie. 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 hingegen bringen Expertise auf dem Gebiet des öffentlichen Gesundheitswesens und der Gesundheitsökonomie mit ins DZL. Schließlich wurde das bundesweite Forschungsnetzwerk CAPNETZ (Network of Excellence Community Acquired Pneumonia) ins DZL integriert. CAPNETZ hat die weltweit umfangreichste CAP-Datenbank.

DZL-Standort 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)
- Fellow of ERS (FERS, seit 2014)

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: 42

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.

DZL-Standort Translational Lung Research Center Heidelberg (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-Pls: 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 Lungenkliniken) 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 ausfindig 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 Atemwegsbeefeuchtung näher betrachtet. Von den Ergebnissen erhoffen sich die Forscher, mehr über die Entstehungsmechanismen der Verschleimung (Mucus-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.

DZL-Standort 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)
- Fellow of ERS (FERS, seit 2014)

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: 56

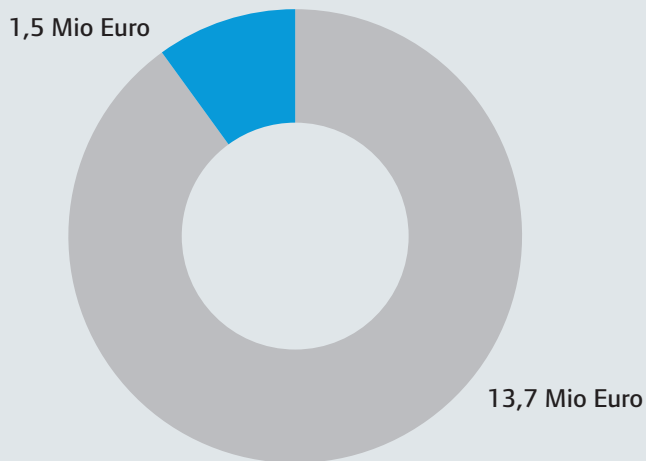
Forschungsprofil

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.

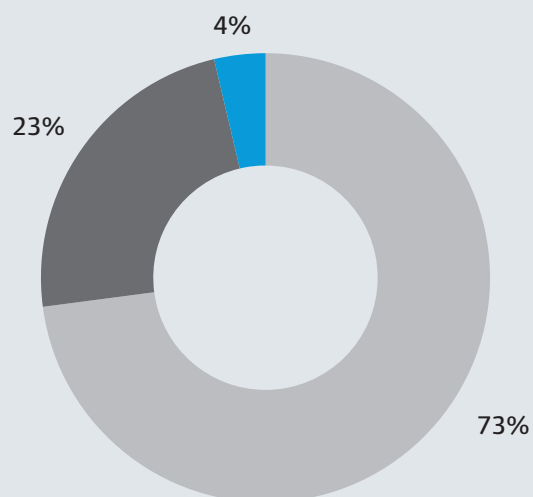
Finanzen und Personal

Gesamtfinanzierung 2014

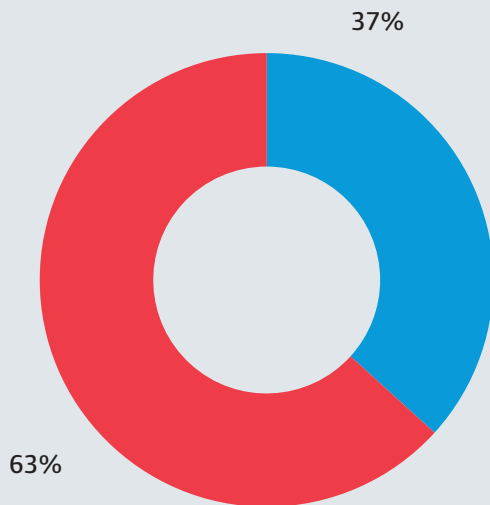


Das DZL wurde im Jahr 2014 mit insgesamt 15,2 Millionen Euro gefördert, 90% der Mittel wurden von der Bundesregierung zur Verfügung gestellt und 10% von den Bundesländern, in denen die DZL-Standortverbände ansässig sind. Die Finanzverwaltung übernimmt das DZL-Fördermittelmanagement am Helmholtz Zentrum München, welche die Projektgelder an die verschiedenen Partnerinstitutionen weiterleitet. Innerhalb der acht von DZL-Wissenschaftlern untersuchten Krankheitsgebiete werden mehr als 50 große Forschungsprojekte unterstützt.

Kostenaufteilung: DZL-Ausgaben 2014



- Personal
- Sachmittel
- Investitionen



Kostenaufteilung: Ausgaben des DZL e.V. 2014

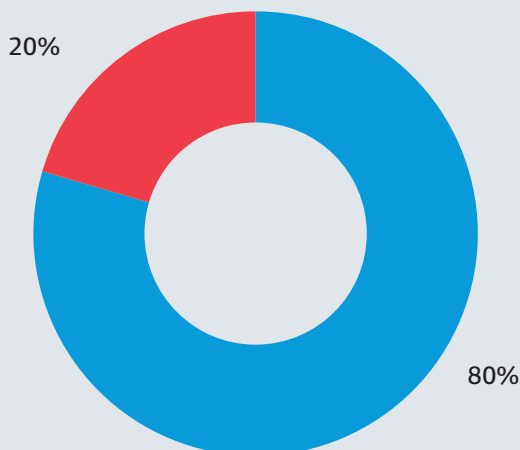
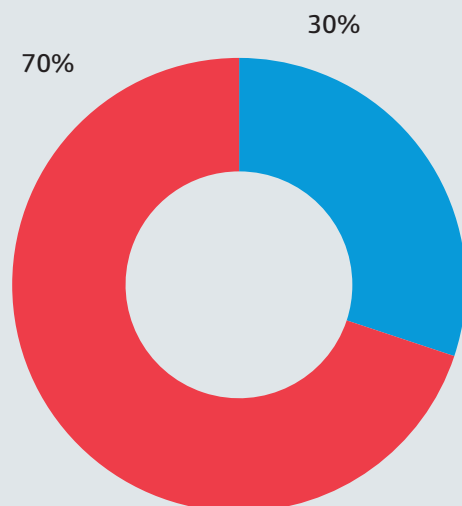
- Personal
- Sachmittel

Der Verein DZL e.V. wird durch Mitgliedsbeiträge der zugehörigen Institutionen finanziert. Auch im Jahr 2014 stand ein Budget von 325.000€ zur Verfügung. Der Jahresabschluss und der Ergebnisbericht für das Jahr 2014 wurden vom Steuer- und Rechtsanwaltsbüro Haas & Haas (Gießen) angefertigt.

Personal und Gleichstellung

- männlich
- weiblich

Im Jahr 2014 erhielten 339 Beschäftigte (210 Vollzeitäquivalente) der fünf Standortverbände Unterstützung durch DZL-Gelder – verglichen mit dem Vorjahr sind dies 88 Personen mehr. Von den 339 Beschäftigten waren 188 Wissenschaftler und 151 unterstützendes Personal.



Principal Investigators DZL 2014

- männlich
- weiblich

Im Jahr 2014 arbeiteten 210 Principal Investigators (PIs) im DZL, wenngleich nicht alle dieser Arbeitsgruppenleiter DZL-Mittel erhalten. Der Anteil weiblicher PIs an der DZL-Faculty betrug 20% (d. h. 43 Wissenschaftlerinnen).

Impressum

Herausgeber

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL e. V.)

Geschäftsstelle

Aulweg 130, D-35392 Gießen

Telefon: +49 (0)641 99-46721, E-Mail: contact@dzl.de, Homepage: www.dzl.de

Vorstand

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

Geschäftsführung

Dr. Sylvia Weißmann (kommissarisch seit 07/2015; 09/2012-06/2015: Megan Grether, PhD)

Redakteure/Autoren: Dr. Megan Grether und Werner Seeger (Chef-Redaktion),

Sabine Baumgarten, Mitarbeiter der Disease Areas und Plattformen/Abteilungen inkl. der Standortkoordinatoren und Direktoren

Projektmanagement/Recherche: Sabine Baumgarten, M. A. (Public Relations, DZL e. V.)

Übersetzungen aus dem Englischen: Sabine Baumgarten, Dr. Sylvia Weißmann und Standortkoordinatoren, Kerstin Burmester, Dr. Jasmin Wagner

Bildnachweise: DZL/DZL-Partnerinstitutionen, außer: Coverbild: iStock/Eraxion, S. 3: iStock, S. 41 links: T. Kretschmer/PLoS One, S. 42 rechts: MeVis/Bremen, S. 49: European Respiratory Society, S. 51 oben: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V., S. 51 Mitte: Von Behring-Röntgen-Stiftung/Christian Stein, S. 52: Lungeninformationsdienst/Helmholtz Zentrum München

Genderhinweis: In dieser Publikation werden aus Gründen der Lesbarkeit und des Platzmangels nicht immer die weiblichen Formen gesondert genannt. Selbstverständlich sind i. d. R. männliche und weibliche Personen gemeint, bzw. alle Geschlechter mögen sich von den Inhalten dieses Berichtes gleichermaßen angesprochen fühlen.

Das DZL wird gefördert von:



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT,
FORSCHUNG UND KUNST



Niedersächsisches Ministerium
für Wissenschaft und Kultur

Bayerisches Staatsministerium für
Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst



HESSEN



Hessisches Ministerium
für Wissenschaft und Kunst



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



Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL e.V.)

Geschäftsstelle

Aulweg 130 | D-35392 Giessen

contact@dzl.de

www.dzl.de

© August 2015