



Deutsches Zentrum für  
Lungenforschung

**DZG** DEUTSCHE ZENTREN  
DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

# Deutsches Zentrum für Lungenforschung

JAHRESBERICHT



2015



Translationale Forschung im Kampf gegen weit verbreitete Lungenerkrankungen

# Inhalt

<b>Vorwort</b> .....	2
<b>Das DZL: Wissenschaft – Translation im Fokus der Forschung</b> .....	3
<b>Krankheitsbereiche</b>	
Asthma und Allergien .....	4
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) .....	8
Cystische Fibrose (Mukoviszidose) .....	12
Pneumonie und akutes Lungenversagen .....	16
Interstitielle (Diffuse parenchymatöse) Lungenerkrankung .....	20
Lungenhochdruck (pulmonale Hypertonie) .....	24
Lungenerkrankungen im Endstadium .....	28
Lungenkrebs .....	32
<b>Forschungsinfrastruktur</b>	
Plattform Biobanking .....	36
Plattform Imaging / Bildgebende Verfahren .....	40
Clinical Trial Board und Klinische Studien im DZL .....	44
Technologietransfer-Konsortium des DZL .....	46
<b>Zusammenarbeit, Kooperationen und Netzwerke des DZL</b> .....	47
<b>Nachwuchsförderung und Chancengleichheit</b> .....	52
<b>Das DZL in der Öffentlichkeit</b> .....	53
<b>DZL-Höhepunkte des Jahres 2015</b> .....	56
<b>Ausgewählte Preise und Auszeichnungen</b> .....	58
<b>Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung</b> .....	59
<b>Struktur des DZL</b> .....	60
<b>DZL-Partnerinstitutionen</b> .....	62
<b>Finanzen und Personal</b> .....	68

# Vorwort



Prof. Dr. Werner Seeger  
Vorsitzender und  
Sprecher



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 sogenannten behinderungsbereinigten 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 dieser Dringlichkeit gibt es für die meisten Atemwegserkrankungen bisher nur Therapien, die symptomatische Erleichterungen bieten, jedoch keine Heilung. Diese Daten verdeutlichen, wie wichtig es ist, Lungenerkrankungen gemeinsam und mit innovativen Mitteln zu erforschen.

Seiner Mission der „Translationalen Forschung zur Bekämpfung weit verbreiteter Lungenerkrankungen“ folgend, unternimmt das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) bedeutende Schritte gegen einige der häufigsten Todesursachen der Welt. In der Begutachtung der ersten vier Jahren nach seiner Gründung wurden dem DZL durch ein internationales Gutachtergremium „enorme Fortschritte“ und „substantielle Erfolge“ bescheinigt. Es sei gelungen, ein „weltweit führendes Powerhouse aus Forschern, Werkzeugen, Kohorten und Kollaborationen“ aufzubauen. Auf den folgenden Seiten berichten wir über Highlights und zahlreiche Erfolge des DZL im Kampf gegen Atemwegserkrankungen aus dem Jahr 2015.

Im Namen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung

# Das DZL: Wissenschaft – Translation im Fokus der Forschung

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

Im DZL arbeiten derzeit 218 Projektleiter (Principal Investigators) und ihre Arbeitsgruppen zusammen an der Bekämpfung von Lungenerkrankungen mittels translationaler Forschung. Dabei kooperieren 24 führende deutsche Forschungseinrichtungen an fünf Standorten. Die DZL-Standortverbände sind das „Airway Research Center North“ (ARCN, Standort Borstel, Großhansdorf, Kiel und Lübeck), das „Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover“ (BREATH, Standort Hannover), das „Comprehensive Pneumology Center Munich“ (CPC-M, Standort München), das „Translational Lung Research Center Heidelberg“ (TLRC, Standort Heidelberg) und das „Universities of Giessen and Marburg Lung Center“ (UGMLC, Standort Gießen, Marburg und Bad Nauheim).

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



# Asthma und Allergien

Koordinatoren des Krankheitsbereichs

Prof. Dr. Heinz Fehrenbach (ARCN)

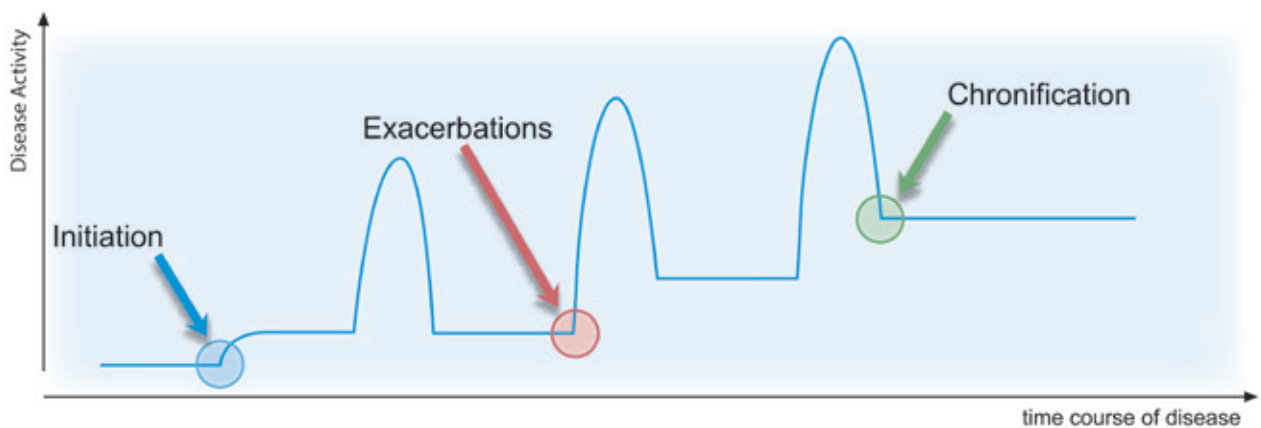
Prof. Dr. Dr. h.c. Erika von Mutius (CPC-M)

Beteiligte DZL-Standorte

Alle

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

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



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

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

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

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

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

## Ziele des Jahres 2015

### 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 „omics“-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 einer 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 Asthmaphänotypen
- › Etablierung und Einsatz der Lipidomics-Plattform
- ▶ Genetik, Epigenetik und Mikrobiomanalyse
  - › Analyse des menschlichen Genoms und Epigenoms
  - › Prospektive Überprüfung der Relevanz der erhobenen Befunde an Patienten der 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

## Forschungshighlight 2015

### Neuer Wirkstoff lindert Beschwerden bei allergischem Asthma

Pfeifender Atem, Husten, Luftnot: Das sind charakteristische Symptome des Asthma bronchiale, an dem nach Schätzung der Weltgesundheitsorganisation etwa 300 Millionen Menschen leiden. Die Hälfte aller Asthmatiker ist dabei vom allergischen Asthma des sogenannten Th2-Endotyps betroffen. Wenn ein Erkrankter mit dem auslösenden Allergen in Kontakt kommt, werden Mastzellen in den Atemwegen aktiviert, die eine Atemwegsverengung herbeiführen. Außerdem werden Botenstoffe wie die Interleukine IL-4, -5 und -13 produziert. Sie lösen in der Lunge eine Entzündungsreaktion aus, indem sie spezielle Immunzellen, die sogenannten eosinophilen Granulozyten, anlocken und aktivieren (siehe Abb. Seite 7). Auch in dieser zweiten, späten Reaktion, kommt es zu den für das Asthma typischen Symptomen wie Einschränkung der Lungenfunktion und Luftnot. Je nach Schweregrad der Erkrankung kommen verschiedene Therapien zum Einsatz. Diese existieren für akute Anfälle als auch für die Daueranwendung, die zum Ziel hat, das Risiko eines Anfalls zu senken.

Eine neue Strategie zur Linderung der Asthma-Symptome haben Wissenschaftler der DZL-Standorte BREATH und UGMLC gemeinsam mit der Firma Sterna Biologicals entwickelt. Grundlage hierfür ist die Erkenntnis, dass die Produktion der oben genannten Interleukine erst nach dem Anschalten durch den sogenannten Transkriptionsfaktor GATA3 einsetzt. Die Idee war nun, die Bildung von GATA3 zu verhindern, um die ablaufende Kaskade über Interleukine und eosinophile Granulozyten zu unterbinden. Der dafür entwickelte Wirkstoff SB010 erwies sich in Vorversuchen an verschiedenen Modellsystemen von der Zellkultur bis hin zum Tiermodell als vielversprechend: Bei ihm handelt es sich um ein sogenanntes DNAzym, das in Zellen eindringt, die RNA von GATA3 zerstört und so die Bildung des Transkriptionsfaktors unterbindet (siehe Abb. Seite 7). Aufbauend auf diesen Erkenntnissen wurde eine klinische Studie mit 40 Patienten durchgeführt, die an einer milden Form des allergischen Asthmas leiden. Die Studie ist inzwischen abgeschlossen und wurde 2015 im New England Journal of Medicine publiziert.

Studienteilnehmer inhalierten den Wirkstoff SB010 vier Wochen lang einmal täglich. Anschließend untersuchten die Wissenschaftler, wie sich die Ausprägung der Symptome verändert hatte. Dazu wurde unter ärztlicher Aufsicht eine Provokation mit einem Allergen durchgeführt, die einen Asthmaanfall auslösen sollte. Es zeigte sich, dass SB010 die Lungenfunktion im frühen Stadium der Reaktion um 11 % verbesserte, im späten Stadium sogar um 34 %. Auch die Konzentration von IL-5 im Blutserum der behandelten Personen nahm – wie vorhergesehen – signifikant ab. Eine unwirksame Vergleichssubstanz (Placebo) hatte keine solche Wirkung.

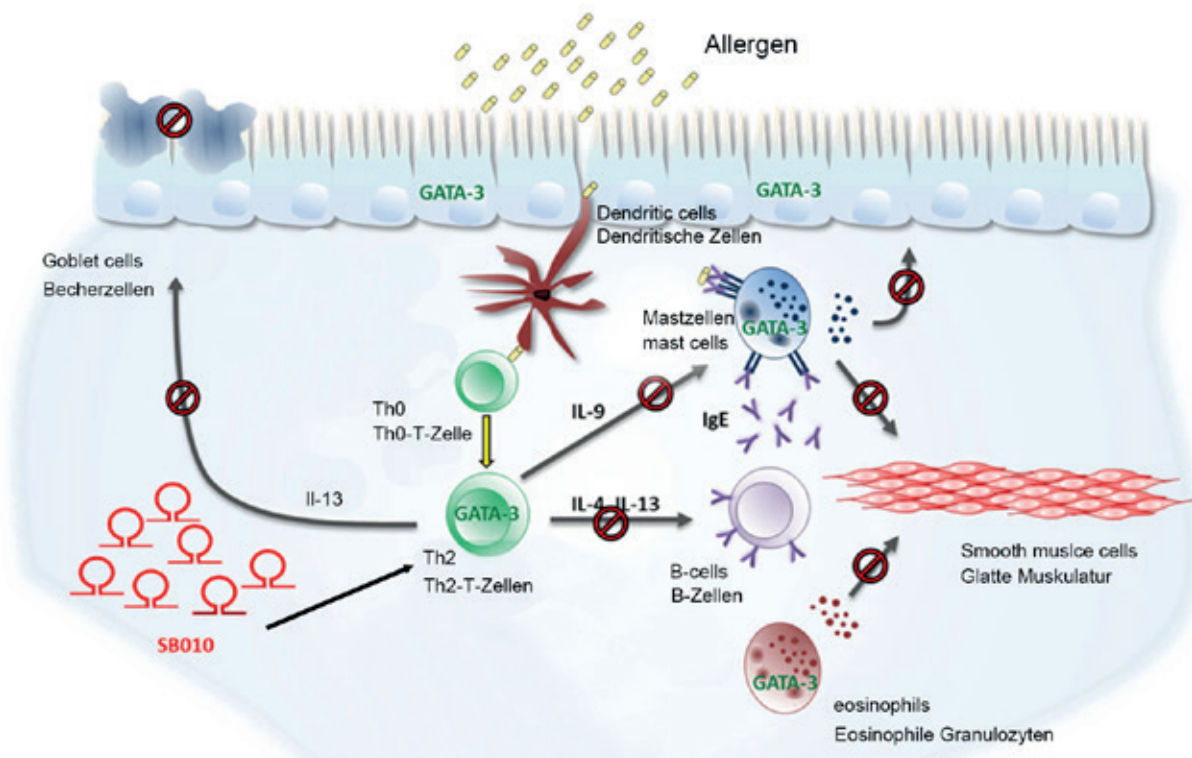
Weitere Studien sollen klären, ob SB010 auch bei schwereren Asthmaformen wirksam ist und einen zusätzlichen Nutzen zur bislang etablierten Standardtherapie mit inhalierbaren Steroiden bietet. Möglicherweise ist SB010 besonders geeignet, wenn inhalierbare Steroide versagen oder nicht ausreichend wirksam sind. Zudem muss an einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden, ob bisher nicht beobachtete Nebenwirkungen auftreten.

---

#### Weitere Informationen:

Krug N, Hohlfeld JM, Kirsten AM, Kornmann O, Beeh KM, Kappeler D, Korn S, Ignatenko S, Timmer W, Rogon C, Zeitvogel J, Zhang N, Bille J, Homburg U, Turowska A, Bachert C, Werfel T, Buhl R, Renz J, Garn H, Renz H. Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNAzyme. *The New England Journal of Medicine*. 2015, 372:1987-1995.





Der Wirkstoff SB010 ermöglicht eine neuartige Behandlung der häufigsten Form des Asthma bronchiale, des Th2-Endotyps. Ohne Behandlung leiden Betroffene nach Kontakt mit dem auslösenden Allergen an pfeifendem Atem, Husten und Luftnot.

# Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Koordinatoren des Krankheitsbereichs

Prof. Dr. Klaus F. Rabe (ARCN)

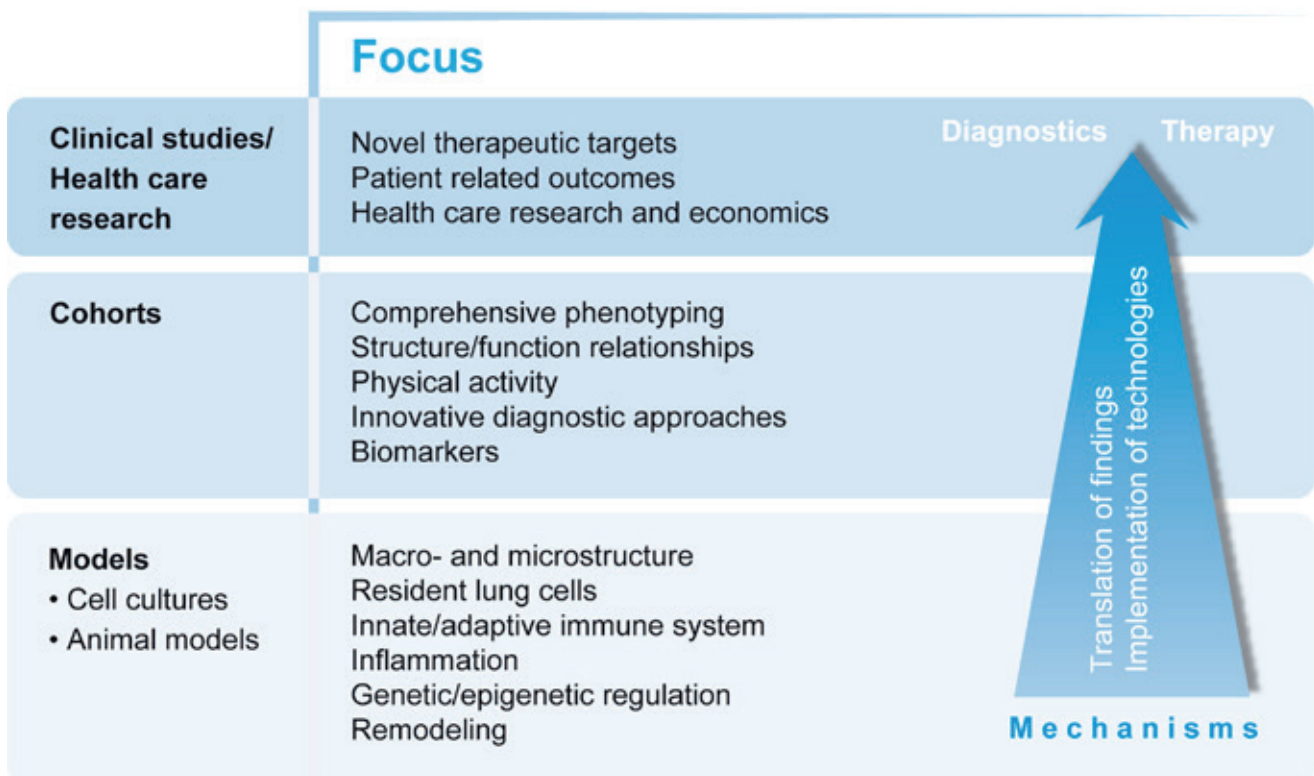
Prof. Dr. Claus F. Vogelmeier (UGMLC)

Beteiligte DZL-Standorte

Alle

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

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



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

## Ziele des Jahres 2015

### 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 exhalierendem Atem in Atemwegsflüssigkeit
  - › Standardisierte Sammlung von VOC (Volatile Organic Compounds = flüchtige organische Verbindungen) bei COPD-Patienten der Stadien GOLD I-IV
  - › Validierung der identifizierten Faktoren und Entwicklung eines Algorithmus für die COPD-Diagnostik
  - › Unabhängige Überprüfung der 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
- ▶ Fluoreszenzresonanzenergietransfer (FRET)-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 körperlichen Aktivität im Verlauf der Erkrankung
- ▶ Durchführung von Querschnittsanalysen
- ▶ Analysen der Verlaufsdaten

### Ziel 4 – Kohorten und 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

- ▶ Abschluss der ersten Kompletterhebung (Datenextraktion, Datenaufbereitung, Aufteilung und Rückkopplung an die einzelnen Praxen)
- ▶ Auswertung der erhobenen Daten (inkl. Schätzung von Referenzwerten für weitere Anwendungen, z. B. für schrittweise Reparametrisierung des COPD-Modells)

## Forschungshighlight 2015

### Sport und Bewegung können Abwärtsspirale bei COPD durchbrechen

Nachdem COPD-Patienten lange Zeit empfohlen wurde, sich körperlich zu schonen, wird nun immer deutlicher, dass Bewegung und Sport sich – ganz im Gegenteil – positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken können.

DZL-Wissenschaftler der Standorte ARCN und BREATH publizierten im *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* nun erstmals Ergebnisse einer Studie, die den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und bedeutsamen Krankheitsfaktoren der COPD systematisch im zeitlichen Verlauf untersucht. Während sich frühere Analysen lediglich auf einen Untersuchungszeitpunkt beschränkt hatten, beobachteten Wissenschaftler der LungenClinic Grosshansdorf und ihre Hannoveraner Kollegen Patienten mit COPD für drei Jahre. Dabei setzten sie Bewegungsmessarmbänder ein, mit denen geprüft wurde, wie aktiv die Testpersonen pro Tag sind. Hauptergebnis ist, dass sich die körperliche Aktivität der Patienten – unabhängig vom anfänglichen Schweregrad – im Verlauf einer COPD substantiell verschlechtert. Während Gesunde jedes Jahr 200 Schritte pro Tag an Aktivität verlieren, sind es bei COPD-Patienten durchschnittlich doppelt so viele. Gleichzeitig mit der körperlichen Aktivität nehmen bei ihnen auch Lungenfunktion und Lebensqualität ab. Muskelmasse und körperliche Leistungsfähigkeit, also das Potential körperlich aktiv zu sein, verringern sich allerdings zunächst nur so stark wie bei gleichaltrigen Gesunden. Wenn Patienten jedoch dauerhaft inaktiv sind, nimmt auch ihre Leistungsfähigkeit ab und Muskelmasse geht verloren. Hier ergibt sich nun ein Ansatzpunkt für die Therapie, der die Abwärtsspirale, die in der Klinik immer wieder beobachtet wird, durchbrechen kann: Bevor COPD-Patienten in ihrer Leistungsfähigkeit soweit eingeschränkt sind, dass sie sich nicht mehr bewegen können, sollten sie Sport treiben und in Bewegung bleiben, soweit ihnen dies möglich ist. Damit alle Patienten in ihrer klinischen Behandlung von diesen neuen Ergebnissen profitieren können, werden diese in Kürze in die deutsche COPD-Leitlinie eingehen.

Die Untersuchungen zur körperlichen Aktivität von COPD-Patienten werden unterdessen in einem gemeinsamen, über mehrere Jahre laufenden Projekt zwischen dem DZL und dem COSYCONET-Netzwerk (German COPD and Systemic Consequences - Comorbidities Network) fortgeführt. Ziel ist es, Patienten über einen noch längeren Zeitraum zu beobachten und Begleiterkrankungen, sogenannte Komorbiditäten, mit in den Blick zu nehmen. Letztlich ist eine COPD nämlich nicht ausschließlich eine Lungenerkrankung, sondern hat systemische Konsequenzen, z. B. für das Herz-Kreislaufsystem oder – wie hier gezeigt – für die Muskelmasse.

---

#### Weitere Informationen:

Waschki B, Kirsten AM, Holz O, Mueller KC, Schaper M, Sack AL, Meyer T, Rabe KF, Magnussen H, Watz H. Disease Progression and Changes in Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015, 192:295-306.



Lungenfunktionsmessungen tragen zur Diagnose einer COPD bei.

# Cystische Fibrose (Mukoviszidose)

Koordinatoren des Krankheitsbereichs

Prof. Dr. Marcus Mall (TLRC)

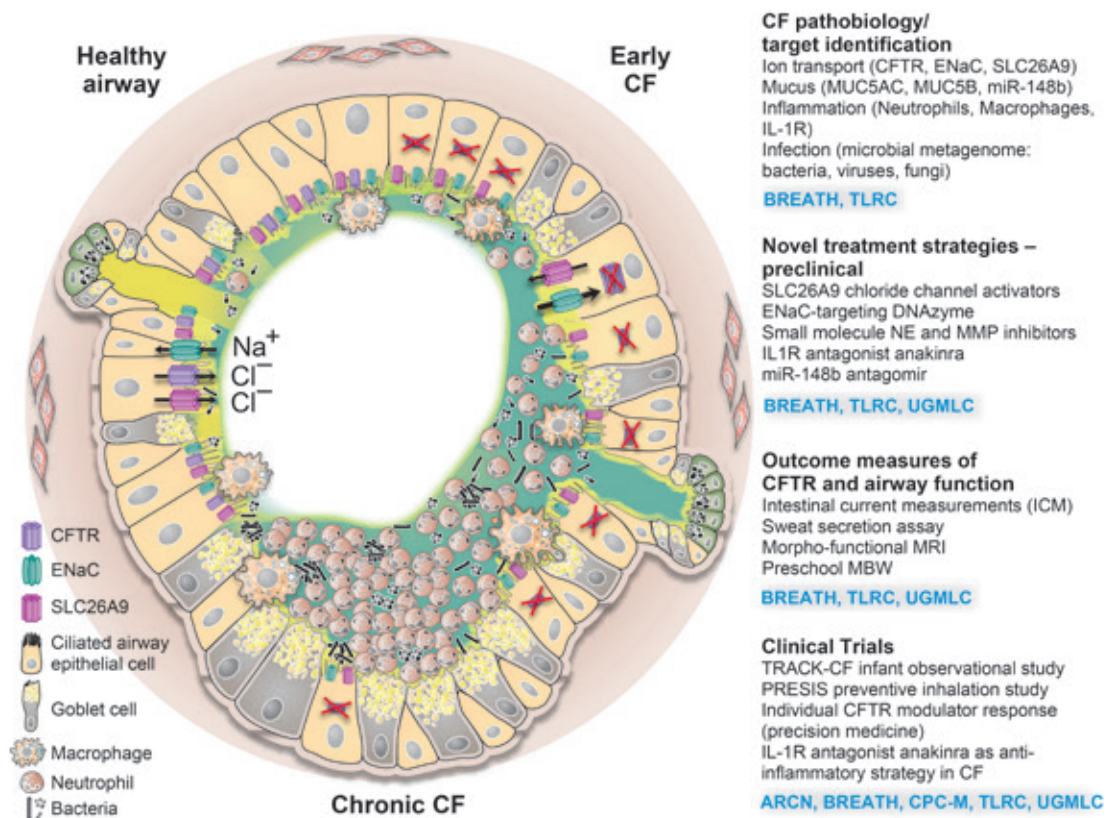
Prof. Dr. Dr. Burkhard Tümmler (BREATH)

Beteiligte DZL-Standorte

ARCN, BREATH, TLRC, UGMLC

Cystische 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 des Forschungsprogramms cystische Fibrose ist daher, mit den neuen Erkenntnissen zur Pathogenese der Erkrankung die Diagnostik zu verbessern, neue Methoden zur Kontrolle der Krankheitsaktivität zu etablieren und neue Strategien zur effektiven Prävention und Behandlung zu entwickeln.



Die erbliche und tödlich verlaufende cystische Fibrose ist bisher nur für einen kleinen Teil der Patienten mit einer spezifischen Veränderung im CFTR-Gen ursächlich behandelbar. Der translationale Ansatz des Krankheitsbereichs zur Bekämpfung der cystischen Fibrose umfasst daher die Identifikation von möglichen Zielstrukturen für Therapien, die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien und deren Testung in klinischen Studien.

## Ziele des Jahres 2015

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

- ▶ Krankheitsmodifizierende Gene der CF-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
  - › Entwicklung von Computermodellen zur Quantifizierung des Einflusses epigenetischer Veränderungen auf den Verlauf der CF
- ▶ Präklinische Evaluation neuer mukolytischer und anti-entzündlicher Therapien in einem Mausmodell der CF-Lungenerkrankung
  - › Präklinische Evaluation von DNAsen zur Korrektur des Ionentransportdefekts in  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Mäusen
  - › Präklinische Evaluation neuer antiinflammatorischer Strategien in  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Mäusen

### Ziel 2 – Translationale CF-Forschung: Biomarker und klinische Endpunkte

- ▶ Messung der CFTR-Funktion (CFTR= Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) ex vivo und in vivo
  - › 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 Clearance (mukoziliärer Transport)
- ▶ 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
- ▶ Implementierung der Lungen-MRT bei CF-Patienten in der klinischen Routinediagnostik an den Standorten TLRC und BREATH

### Ziel 3 – Klinisches CF-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
  - › Durchführung einer prospektiven klinischen Studie zur Wirksamkeit antibiotischer Interventionen der oberen Atemwege

## Forschungshighlight 2015

### Hemmung des Interleukin-1-Rezeptors zur Behandlung der chronischen Atemwegsentzündung bei cystischer Fibrose

Bei Patienten mit cystischer Fibrose (Mukoviszidose) kommt es durch Veränderungen im CFTR-Gen (CFTR= Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) bereits ab dem Säuglingsalter zu einer chronischen Mukusobstruktion und Entzündung der Atemwege. Diese Entzündung trägt durch die Freisetzung von gewebschädigenden Faktoren entscheidend zur fortschreitenden Schädigung der Lunge bei. Hierdurch kommt es oftmals bereits im frühen Erwachsenenalter zum Lungenversagen, welches weiterhin die häufigste Todesursache bei cystischer Fibrose darstellt. Bislang stehen jedoch keine effektiven Therapien zur Behandlung der chronischen Atemwegsentzündung zur Verfügung. Wissenschaftlern des DZL ist es in Zusammenarbeit mit Kooperationspartnern in den USA gelungen, in einem Mausmodell der cystischen Fibrose in den Atemwegen einen neuen Angriffspunkt für eine entzündungshemmende Therapie zu identifizieren. Hierbei handelt es sich um den entzündungsfördernden Botenstoff Interleukin-1 und seinen Rezeptor (Interleukin-1-Rezeptor). In einer Reihe von Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten und Mäusen mit cystischer Fibrose durch Mukusobstruktion in den Atemwegen zu Sauerstoffmangel und dadurch zum Zelltod der Atemwegsschleimhaut kommt. Die absterbenden Zellen setzen Interleukin-1 frei und aktivieren damit den Interleukin-1 Rezeptor-Signalweg. Mit Hilfe von Studien an Mäusen, bei welchen der Interleukin-1-Rezeptor ausgeschaltet wurde, konnte gezeigt werden, dass der Aktivierung dieses Rezeptors eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der chronischen Entzündung zukommt. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde im Mausmodell die therapeutische Wirksamkeit von Anakinra, einem körpereigenen Antagonisten des Interleukin-1-Rezeptors, welcher bereits erfolgreich zur Behandlung der Gelenkentzündung bei rheumatoider Arthritis eingesetzt wird, untersucht. Diese Studien konnten zeigen, dass die chronische Atemwegsentzündung im Mausmodell für cystische Fibrose durch Anakinra fast vollständig gehemmt wird und mit dieser Behandlung auch die Schädigung des Lungengewebes vermieden werden kann. Aufgrund dieser Ergebnisse in einem krankheitsrelevanten Mausmodell

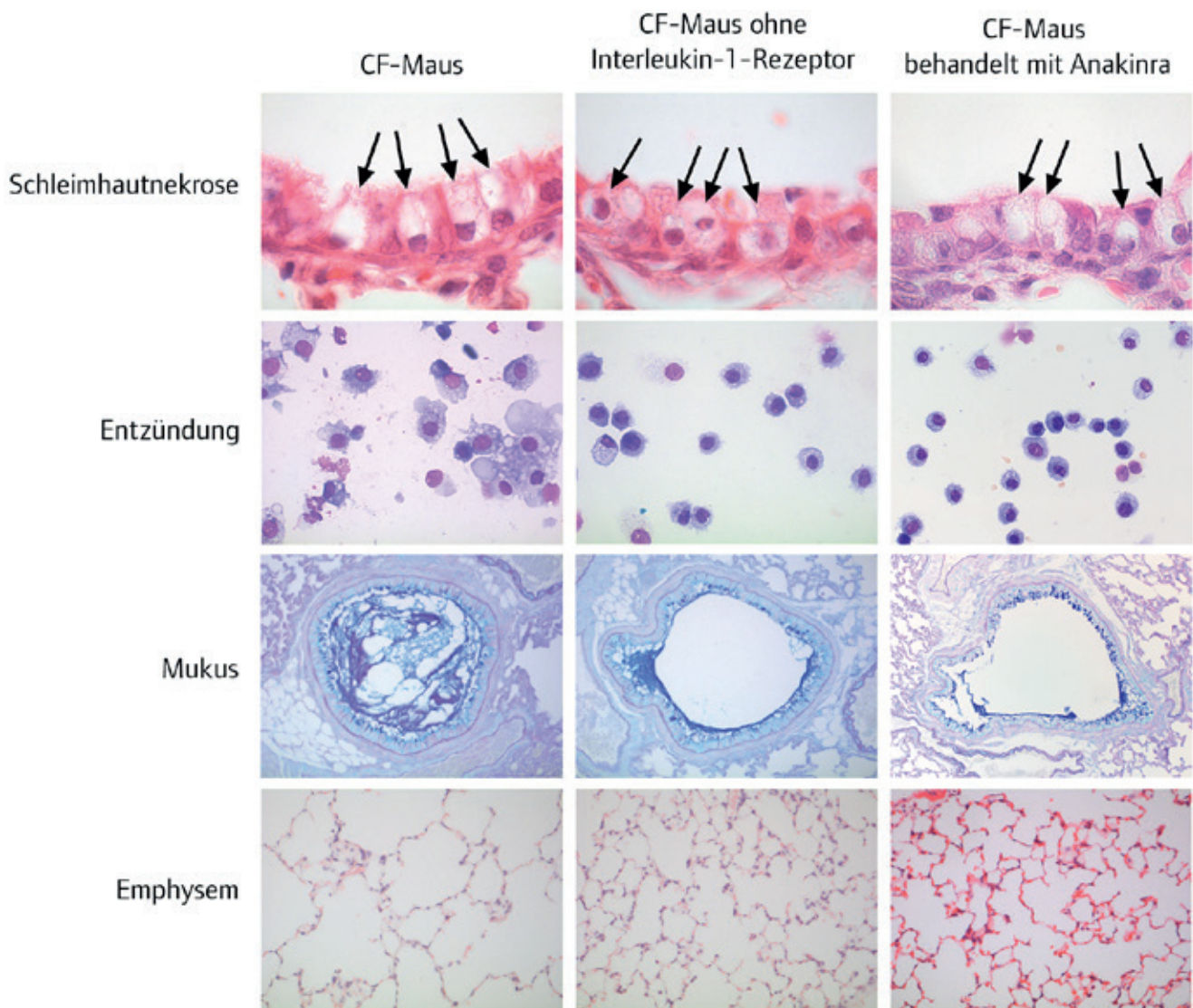
stellt die Hemmung des Interleukin-1-Rezeptors mit Anakinra einen vielversprechenden neuen Ansatz für eine effektive entzündungshemmende Therapie bei Patienten mit cystischer Fibrose dar. Dieser Ansatz soll im DZL in einer frühen klinischen Studie überprüft werden.

---

#### Weitere Informationen:

Fritzsching B, Zhou-Suckow Z, Trojanek JB, Schubert SC, Schatterny J, Hirtz S, Agrawal R, Muley T, Kahn N, Sticht C, Gunkel N, Welte T, Randell SH, Langer F, Schnabel P, Herth FJ, Mall MA. Hypoxic epithelial necrosis triggers neutrophilic inflammation via IL-1 receptor signaling in cystic fibrosis lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015, 191:902-913.





Der Interleukin-1-Rezeptor ist ein neuer therapeutischer Angriffspunkt bei der Bekämpfung der cystischen Fibrose, einer chronischen Atemwegsentzündung. In einem Mausmodell (CF-Maus) kommt es wie bei Patienten mit cystischer Fibrose in den Atemwegen zu Schleimhautnekrosen mit Freisetzung von Interleukin-1, chronischer Entzündung, Mukusobstruktion und Gewebeschädigung (s. Abb. linke Spalte). Sowohl genetische Ausschaltung („knock-out“) als auch pharmakologische Hemmung des Interleukin-1-Re-

zeptors durch Behandlung mit dem Interleukin-1-Rezeptor Antagonisten Anakinra führen im Mausmodell zu einer deutlichen Reduktion der Atemwegsentzündung, Mukusobstruktion und Gewebeschädigung (mittlere und rechte Spalte). Die Hemmung des IL-1-Rezeptors mit Anakinra stellt somit einen vielversprechenden neuen Ansatz für eine effektive entzündungshemmende Therapie bei Patienten mit cystischer Fibrose dar.

# Pneumonie und akutes Lungenversagen

Koordinatoren des Krankheitsbereichs

Prof. Dr. Jürgen Lohmeyer (UGMLC)

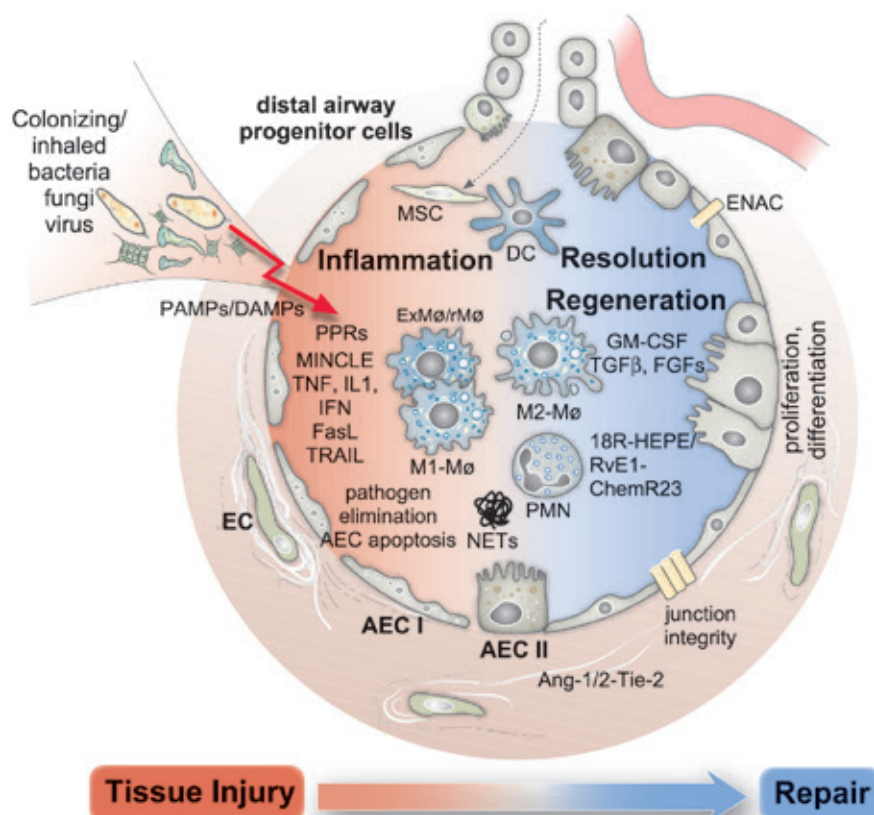
Prof. Dr. Tobias Welte (BREATH)

Beteiligte DZL-Standorte

Alle

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

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



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

## Ziele des Jahres 2015

### 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-Typ-Lektin-Rezeptor(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
  - › Revertierung von „Immune Escape“-Strategien pulmonaler Pathogene
- ▶ Klinische Forschung
  - › Erstellung von BAL (Bronchoalveoläre Lavage)-Entzündungsprofilen bei Pneumonie/akutem respiratorischen Syndrom (ARDS)-Patientenkohorten

### Ziel 2 – Angeborene pulmonale Immunantwort

- ▶ Grundlagenforschung
  - › 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 Entzündungssignaturen zur Steuerung einer individualisierten Pneumonie/ARDS-Therapie

### Ziel 3 – Entzündungsauflösung, Protektion/Regeneration der pulmonalen Schranke

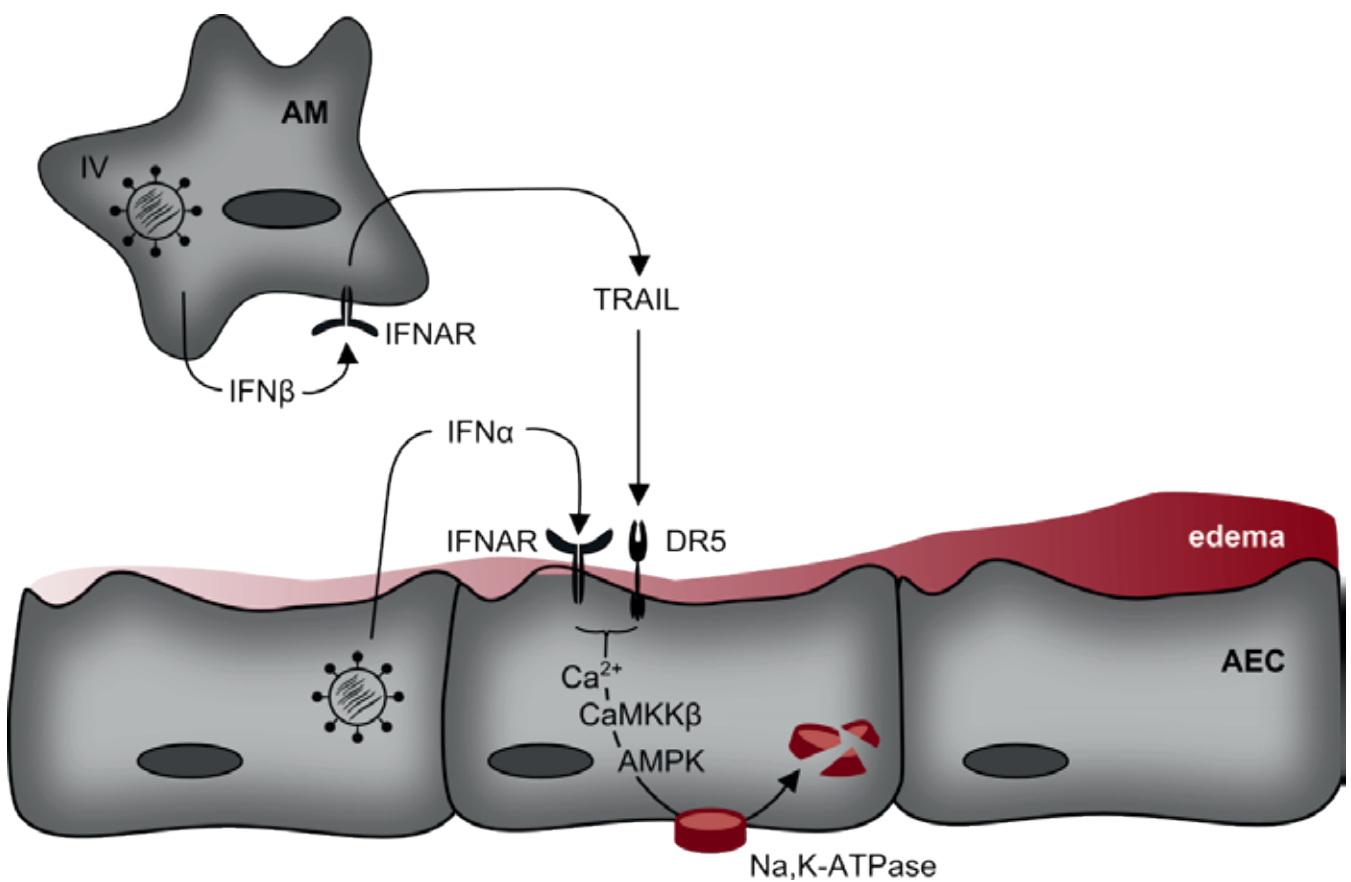
- ▶ Grundlagenforschung
  - › Untersuchung der Beeinflussung der pulmonalen Entzündungsabläufe durch lokale Hypoxie, endokrine Signale und der Aktivität des Ionentransports
  - › Etablierung von Interventionsstrategien zur Wiederherstellung inflammatorisch geschädigter Ionentransport/Zellverbindungsstrukturen der endo/epithelialen Barriere
- ▶ Translationale Forschung
  - › Überprüfung der pathogenetischen Relevanz identifizierter Kandidatenmoleküle mittels Knockout- und Inhibitorexperimenten im Modell der *S. pneumoniae*-induzierten Lungenschädigung der Maus
  - › Analyse der anti-inflammatorischen, entzündungsauflösenden und die Alveolarreparatur-vermittelnden Kapazität mesenchymaler Stammzellen
- ▶ Klinische Forschung
  - › Durchführung einer klinischen MSC-Pilotanwendung bei Patienten mit refraktärem ARDS

### Ziel 4 – Präventive Strategien

- › 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*

## Forschungshighlight 2015

**Infektion mit Influenza-Viren behindert die alveoläre Flüssigkeitsresorption durch Signalketten zwischen epithelial produziertem IFN (Interferon) und Makrophagen-produziertem TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand)**



Die Überlebenschancen beim akuten Lungenversagen hängen davon ab, wie gut überschüssige Flüssigkeit eines Ödems der Lungenbläschen (Alveolen) abtransportiert werden kann. Forscher des Krankheitsbereichs „Pneumonie und akutes Lungenversagen“ deckten die zugrunde liegenden Signalwege auf und eröffneten somit Möglichkeiten für neuartige Therapien.

Influenza-A-Virus (IAV)-Infektionen des distalen Respirationstraktes führen zu einer viralen Pneumonie und zum akuten Lungenversagen (ARDS) des Erwachsenen. Ein Hauptmerkmal des ARDS ist die Ausbildung eines alveolären Ödems. Die Überlebenschancen des Patienten korrelieren eng mit dessen Fähigkeit, diese überschüssige Flüssigkeit aus dem Alveolarraum zu resorbieren (alveolar fluid clearance, AFC). Da die

Na,K-ATPase durch die Etablierung eines Natrium-Gradienten hin zum Interstitium maßgeblich zur alveolären Flüssigkeitsresorption beiträgt, wurden deren Regulation und Lokalisation nach der IAV-Infektion näher charakterisiert.

Es konnte gezeigt werden, dass die In-vivo-IAV-Infektion von Wildtyp (wt)-Mäusen zu deutlich reduzierten AFC-Ra-

ten, Hypoxie und einer Ödembildung führte. Gleichzeitig konnten signifikant verringerte Mengen an Gesamt-Protein wie auch an Zellmembran-ständigem Oberflächenprotein der Na,K-ATPase- $\alpha$ 1-Untereinheit (NKA $\alpha$ 1) gefunden werden. Diese NKA $\alpha$ 1-Reduktion wurde nicht in IAV-infizierten, sondern ausschließlich in nicht-infizierten, benachbarten alveolären Epithelzellen beobachtet. Darüber hinaus konnte eine NKA $\alpha$ 1-Reduktion in primär isolierten, nicht-infizierten alveolären Epithelzellen durch Kokultivierung mit infizierten Makrophagen oder durch Transfer von Zellkulturüberständen infizierter Zellen induziert werden. Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden epithelial produziertes Interferon (IFN)- $\alpha$  und das IFN- $\beta$ -abhängige, von Makrophagen sezernierte TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) als Mediatoren identifiziert, die die Expression der NKA $\alpha$ 1 über die Aktivierung der Kinasen CaMKK $\beta$  und AMPK signifikant reduzieren. Sowohl Makrophagen als auch Epithelzellen sind demnach an der Ödembildung beteiligt.

Die Inhibition beider Kinasen über adenovirale Überexpression dominant negativer Varianten oder mittels siRNA konnte in IAV-infizierten alveolären Epithelzellen die NKA $\alpha$ 1-Expression wie auch die Kapazität zum vektorialen Flüssigkeitstransport in vitro wiederherstellen. Des Weiteren zeigte die Infektion von TRAIL-, IFNAR (IFN-Rezeptor)-, und CCR2-defizienten Mäusen und von Mäusen mit Inhibition der AMPK-Funktion, dass eine Blockade des IFN/TRAIL/DR5/AMPK-Signalweges in vivo zu einer erhöhten NKA $\alpha$ 1-Expression und einer und wiederhergestellten AFC-Raten führt.

Gleichzeitig konnte in IAV-infizierten alveolären Epithelzellen eine Interaktion zwischen NKA $\alpha$ 1 und dem viralen Protein M2 gezeigt werden, die eine Fehllokalisierung der NKA $\alpha$ 1 von der basalen zur apikalen Zellmembran induzierte, was – zusätzlich zur verringerten Expression der Na,K-ATPase in nicht-infizierten Zellen – ebenfalls die vektoriale Flüssigkeitsresorption des alveolären Epithels behindert.

Zusammengefasst zeigt diese Studie, dass die Freisetzung von IFN $\alpha$  durch alveoläre Epithelzellen und von TRAIL durch Makrophagen in der IAV-Infektion zur verminderten Expression der NKA $\alpha$ 1 in nicht-infizierten alveolären Epithelzellen

führt, während in infizierten alveolären Epithelzellen eine M2-abhängige Fehllokalisierung der NKA $\alpha$ 1 hin zur apikalen Zellmembran stattfindet, wodurch die Kapazität des alveolären vektorialen Flüssigkeitstransportes nach der IAV-Infektion signifikant verringert ist. Die Modulation der zugrundeliegenden Signalwege stellt eine neue Möglichkeit dar, AFC, Oxygenierung und letztlich auch die Überlebenschancen von IAV-infizierten ARDS-Patienten deutlich zu verbessern.

---

#### Weitere Informationen:

Peteranderl C, Morales-Nebreda L, Selvakumar B, Lecuona E, Vadász I, Morty RE, Schmoltd C, Bernalow J, Wolff T, Pleschka S, Mayer K, Gattenloehner S, Fink L, Lohmeyer J, Seeger W, Sznajder JI, Mutlu GM, Budinger GR, Herold S. Macrophage-epithelial paracrine crosstalk inhibits lung edema clearance during influenza infection. *Journal of Clinical Investigation*. 2016, 126(4):1566-80.

# Interstitielle (Diffuse parenchymatöse) Lungenerkrankung

Koordinatoren des Krankheitsbereichs

Prof. Dr. Oliver Eickelberg (CPC-M)

Prof. Dr. Andreas Günther (UGMLC)

Beteiligte DZL-Standorte

BREATH, CPC-M, TLRC, UGMLC

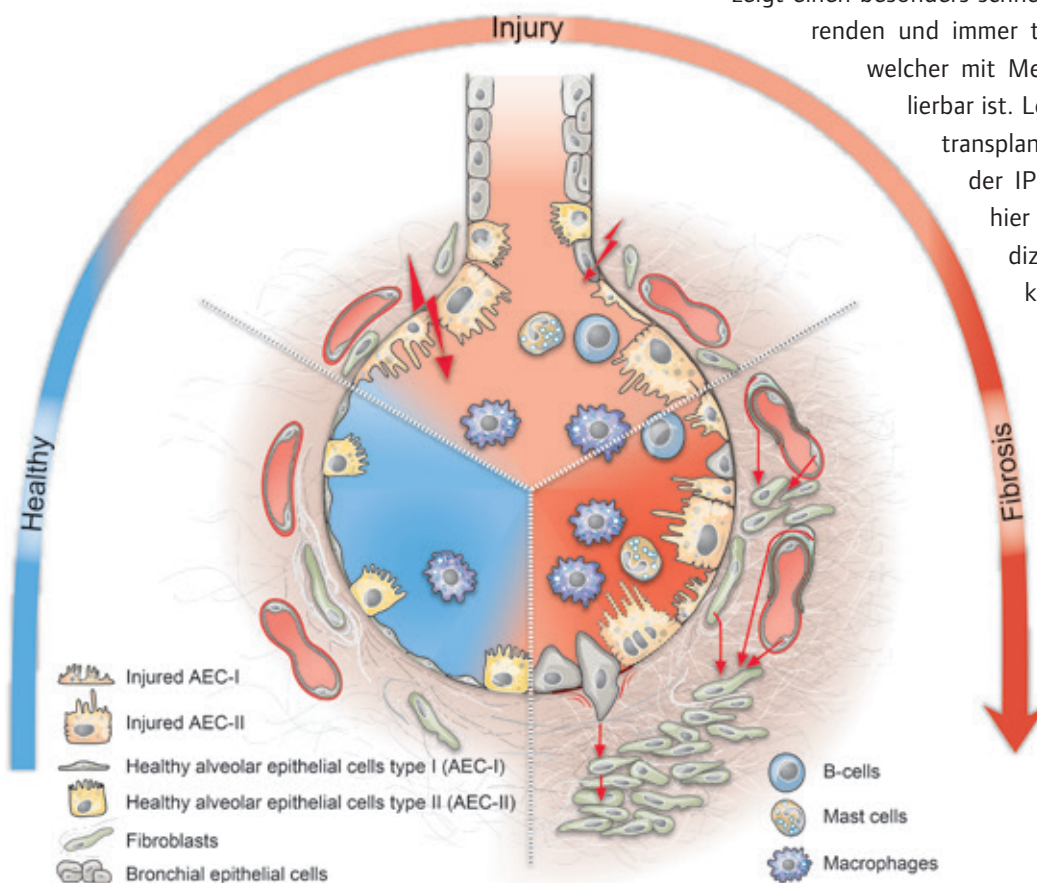
Unter dem Begriff interstitielle Lungenerkrankung bzw. diffuse parenchymatöse Lungenerkrankung (Diffuse Parenchymal Lung Disease, DPLD) werden mehr als 200 unterschiedliche Formen zusammengefasst, unter anderem die fortschreitende Fibrose des Lungeninterstitiums, die vor allem durch Veränderungen der Lungenarchitektur und letztendlich Lungenversagen gekennzeichnet ist.

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 pulmonale Fibrose, IPF) auftreten. Bei den meisten Patienten weist die Erkrankung ohne eine medikamentöse Behandlung eine schlechte Prognose auf. Eine Form der DPLD, die idiopathische Lungenfibrose,

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 hoher 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.



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

## Ziele des Jahres 2015

### Ziel 1 – Strategische Initiativen

- › Harmonisierung gemeinsamer DZL-Patientenregister
- › Etablierung zusätzlicher Tiermodelle zur Lungenfibrose und bronchopulmonaler Dysplasie (BPD)
- › Evaluierung von Kosten und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Wirtschaftlichkeit neuer Therapieansätze

### Ziel 2 – Auslösende Mechanismen für DPLD und epitheliale Apoptose

- › Aufklärung der subzellulären Verteilung und der Bindungspartner von Hermansky-Pudlak-Syndrom (HPS)-Genprodukten
- › Wirkung zelltypspezifischer Markergene auf mRNA und Proteinkonzentrationen

### Ziel 3 – Entwicklungssignalwege bei DPLD

- › Erstellung und Analyse transgener Tiermodelle mit epitheliale „cell-lineage tracing“
- › Evaluation und Standardisierung von WISP-1 (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 des Einflusses der Lungenfibrose auf die „Clearance“ (mukoziliärer Transport) von Pathogenen aus der Lunge
- › Durchführung einer klinischen Studie zur Wirksamkeit von Clarithromycin-Behandlung zur Prävention von respiratorischen Infektionen und somit der 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

## Forschungshighlight 2015

### Wie die Lunge ihre Wunden heilt

Die Lunge ist permanent schädlichen Umwelteinflüssen ausgesetzt, welche die Zellen der Lungenoberfläche schädigen. Inhalierete toxische Partikel, bakterielle und virale Infektionen sowie chronische Entzündungsreaktionen führen zu Verletzungen in den Lungenbläschen, welche normalerweise durch Gewebereparatur-Mechanismen wiederhergestellt werden. Sind diese Reparaturmechanismen fehlgesteuert oder beispielsweise durch Alterungsprozesse defekt, kann dies zur Entstehung von chronischen Lungenerkrankungen wie beispielsweise der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) führen.

Die IPF gehört zu den chronischen Lungenerkrankungen, für die es bis heute keine kausale Therapie gibt. Es ist bekannt, dass das Lungeninterstitium, das Bindegewebe zwischen den Lungenbläschen, vor allem im unteren Teil der Lunge betroffen ist. Es bilden sich dort Ansammlungen von Bindegewebe, die wie Vernarbungen wirken, welche die Elastizität der Lunge vermindern. Damit verbunden ist eine sich verschlechternde Lungenfunktion, die die Lebensqualität von Patienten deutlich einschränkt. Patienten mit IPF haben eine extrem schlechte Prognose, sie überleben im Mittel nur zwei bis drei Jahre nach Diagnose der Krankheit.

Im Rahmen des DZL konnte am Standort München (CPC-M) in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Biochemie ein wichtiger Schritt gemacht werden, um zukünftig besser zu verstehen, wie Entzündungs- und Heilungsprozesse in der Lunge ablaufen. Es ist erstmals mit Hilfe neuer Methoden der Massenspektrometrie gelungen, diese dynamischen Veränderungen in der Zusammensetzung des Lungengewebes während der Entzündungsphase und der Regeneration genau zu ermitteln und darzustellen.

Kommt es zur Verletzung der Lungenbläschen, werden im Raum zwischen den jeweiligen Zellen, der sogenannten Extrazellulären Matrix (EZM), Boten- und Eiweißstoffe aktiviert. Sie sorgen dafür, dass das Gewebe in seinen ursprünglichen Zustand zurückgeführt werden kann. Erstmals wurde nun mit-

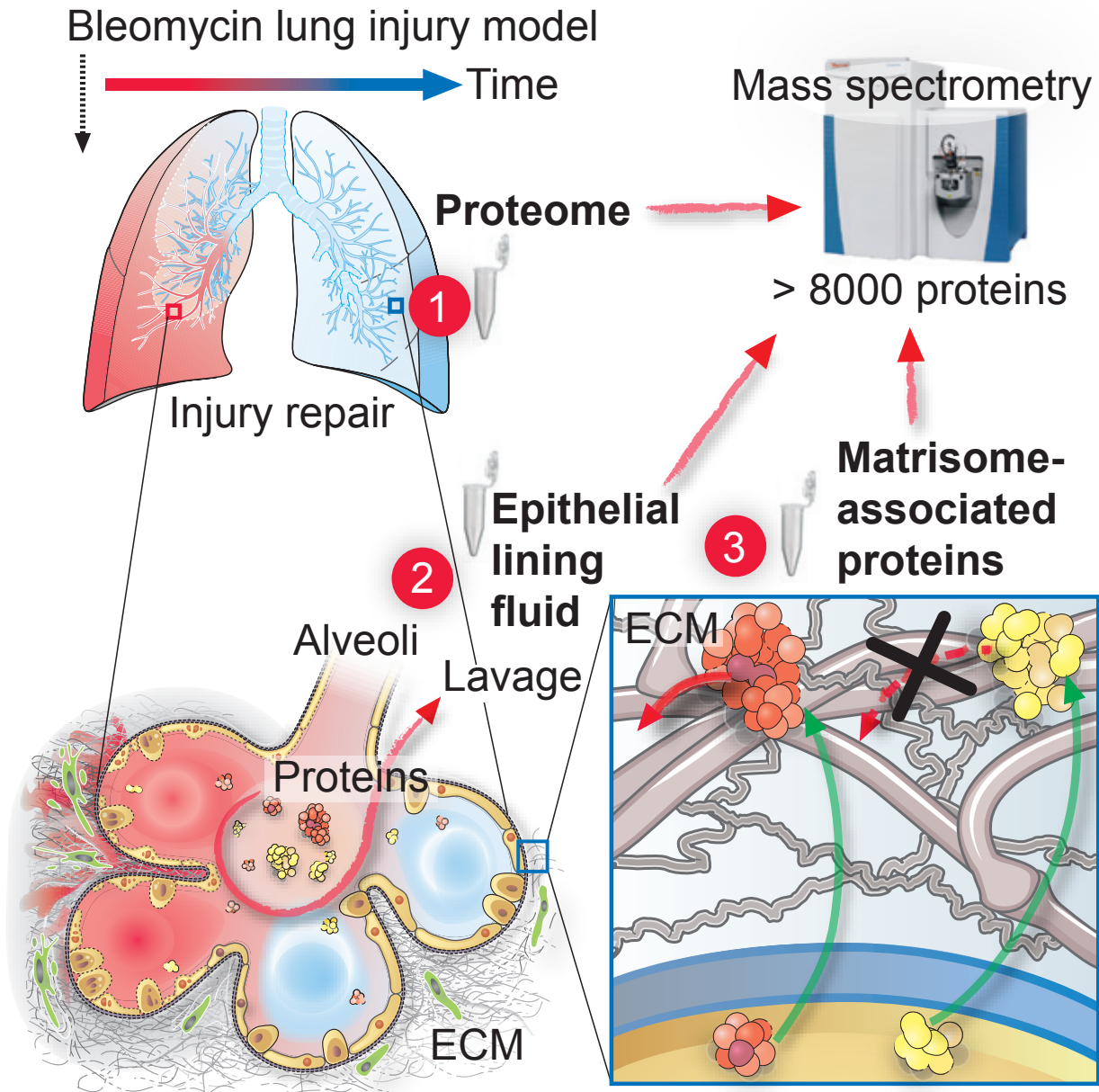
tels Massenspektrometrie die genaue Menge von über 8000 Proteinen des Lungenproteoms im gesamten Zeitverlauf dieses mehrstufigen Reparaturprozesses ermittelt und mittels bioinformatischer Analyse ausgewertet. Die Analyse der genauen Zusammensetzung und die Veränderung der EZM, aber auch die dynamische Interaktion mit verschiedenen Botenstoffen wird zur Entwicklung von neuen Hypothesen und Forschungsansätzen zur Aktivierung von Stammzellen in der Lunge führen. Die Forschungsergebnisse sind eine wichtige Basis für weitere Grundlagenforschung zur Entstehung von IPF und auch chronischen Lungenerkrankungen im Allgemeinen. Die neuartige Methode der Massenspektrometrie wird es weiterhin erlauben, Unterschiede in der Art und Menge von Eiweißstoffen bei Patienten und Gesunden zu analysieren und daraus völlig neue Therapieansätze für chronische Lungenerkrankungen im Allgemeinen sowie der Lungenfibrose im Besonderen zu entwickeln.

---

#### Weitere Informationen:

Schiller HB, Fernandez IE, Burgstaller G, Schaab C, Scheltema RA, Schwarzmayr T, Strom TM, Eickelberg O, Mann M. Time- and compartment-resolved proteome profiling of the extracellular niche in lung injury and repair. *Molecular Systems Biology*. 2015, 11(7):819.





Erstmals ist es Forschern des Krankheitsbereichs „Interstitielle (Diffuse parenchymatöse) Lungenerkrankung“ gelungen, dynamische Veränderungen in der Zusammensetzung des Lungengewebes während der Entzündungsphase und Regeneration bei der idiopathischen Lungenerkrankung (IPF) mithilfe neuartiger Methoden der Massenspektrometrie darzustellen. Die DZL-Wissenschaftler lieferten so einen möglichen Ausgangspunkt für völlig neue Therapieansätze gegen chronische Lungenerkrankungen.

# Lungenhochdruck (pulmonale Hypertonie)

Koordinatoren des Krankheitsbereichs

Prof. Dr. H. Ardeschir Ghofrani (UGMLC)

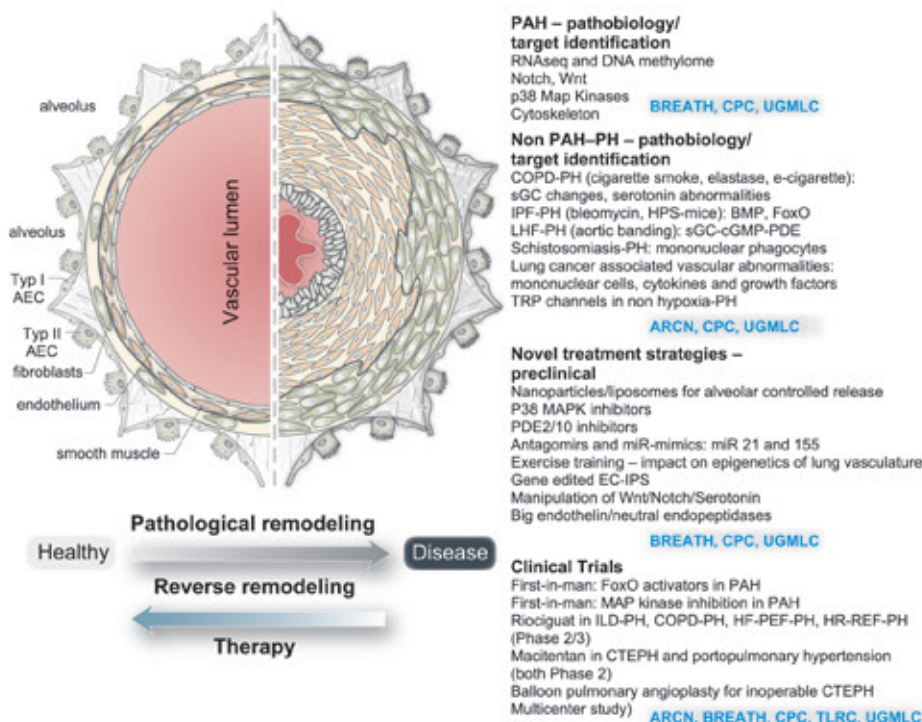
Prof. Dr. Ralph T. Schermuly (UGMLC)

Beteiligte DZL-Standorte

Alle

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

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



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

## Ziele des Jahres 2015

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

- ▶ Hypoxie, reaktive-Sauerstoffspezies(ROS)-Signalwege und Hypoxie-induzierte Genregulation bei PH
  - › Generierung transgener Mäuse mit ROS-sensitiven fluoreszierenden 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 Hypoxie-induzierten Faktoren (HIF) durch den Einsatz transgener Mäuse (Prolyl-Hydroxylase, PHD, und Siah-Ubiquitin-Ligase)
- ▶ Neue Calcium( $\text{Ca}^{2+}$ )-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 zugelassener und neuer 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- $\beta$  Knockout-Maus)
- ▶ Reverse-Remodeling durch die NO-Guanylatzyklase-Phosphodiesterase(PDE)-Achse
  - › Untersuchung von Expression und Aktivität der verschiedenen sGC-Untereinheiten sowie dem Signalweg angeschlossener Moleküle in experimenteller und klinischer PH und Nicht-PAH-PH

- › Entwicklung von inhalativen Therapiestrategien (unter Verwendung von z. B. Nanopartikeln)
- › Untersuchung der Rolle der verschiedenen 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
- ▶ Endotheliale Vorläuferzell (EPC)-basierte Revaskularisierung der Lunge
  - › 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
  - › Untersuchung des Effekts von bereits für PAH zugelassenen Substanzen auf die Rechtsherzfunktion und -struktur im PAB (=pulmonary arterial banding)-Modell

### Ziel 3 – Klinisches PH-Forschungsprogramm

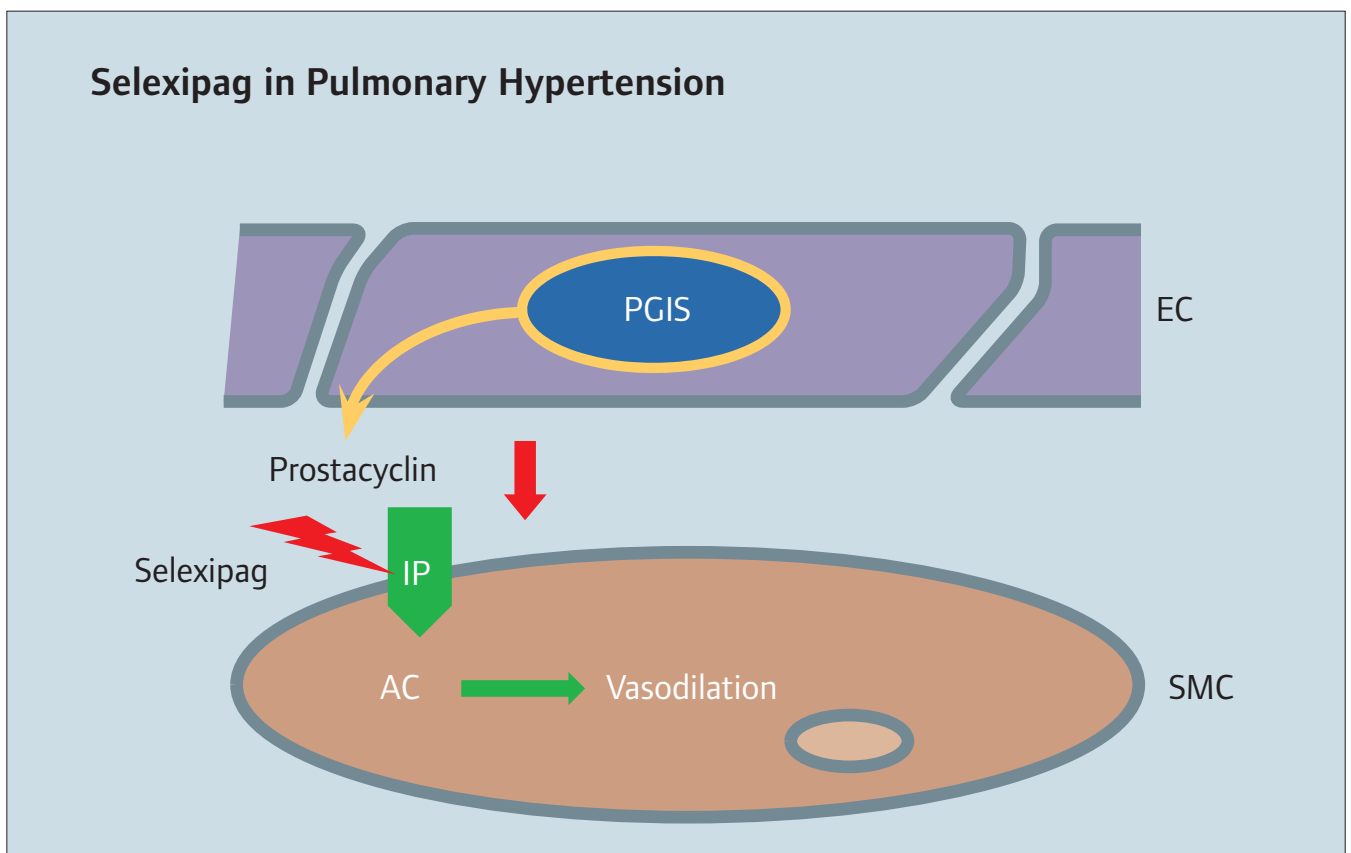
- ▶ Nicht-Hypothesen-basierter Screen nach neuen Biomarkern
  - › Untersuchung von Gewebe von Patienten mit PAH oder Nicht-PAH-PH im Vergleich zu gesunden Individuen
  - › Durchführung eines breiten Genom-, Transkriptom- und Epigenomanalyse-Screens in Lungengewebe und in selektierten Kompartimenten der Lunge
  - › Identifikation von möglichen Biomarkern für die Beurteilung des pulmonal-vaskulären Widerstandes und der Belastung des rechten Ventrikels bei CTEPH-Patienten
- ▶ Phänotypisierung verschiedener PH-Entitäten und Korrelation zu Biomarker-Kandidaten
  - › Identifikation von möglichen Biomarkern für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung und Therapieerfolg im Hinblick auf PH-Subtypen-Spezifitäten
- ▶ Frühe klinische Studien
  - › Durchführung von Studien zu Sildenafil und Statin bei COPD-PH: Langzeitbehandlung (6 Monate) von Patienten mit COPD und „Out-of-Proportion“-PH (COPD-PH) mit Sildenafil und Simvastatin

## Forschungshighlight 2015

### Neuartiger Prostazyklin-IP-Rezeptor-Agonist vermindert das Risiko eines Morbiditäts-/Mortalitätsereignisses bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie

Eine randomisierte, multizentrische, doppelt verblindete, plazebo-kontrollierte Studie unter Beteiligung von DZL-Wissenschaftlern der Standorte UGMLC und BREATH wurde im New England Journal of Medicine publiziert und belegt die Wirksamkeit eines neuartigen Prostazyklin-Rezeptoragonisten bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH). Der Stellenwert von Prostazyklin in der Therapie der PAH ist groß und basiert auf der Beobachtung, dass dieses Hormon nur unzureichend in den Lungengefäßen betroffener Patienten gebildet wird. Als Konsequenz dieser Beobachtung wur-

den in den vergangenen Jahren verschiedene Prostazykline (und Analoga) für die Therapie entwickelt. Allerdings muss die Gabe dieser Substanzen wegen der kurzen Halbwertszeit kontinuierlich erfolgen, d.h. entweder über eine dauerhafte Infusion oder durch eine zeitlich eng getaktete Inhalation des Medikamentes. Gerade die Benutzung einer Pumpe zur intravenösen Dauerinfusion dieser Wirkstoffe beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten enorm und kann zu bedrohlichen Infektionen führen. Die Entwicklung von oral bioverfügbaren Substanzen stellt somit die logische Weiterentwicklung dieser



DZL-Wissenschaftler beteiligten sich an einer erfolgreichen multinationalen Studie zur Testung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffs Selexipag. Damit steht die Substanz zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie zur Verfügung.

Therapieform dar. Die in dieser Studie untersuchte Substanz Selexipag ist ein selektiver Prostazyklin-IP-Rezeptor-Agonist, d.h. sie bindet an den Prostazyklin-Rezeptor und führt über die Erhöhung des Botenstoffes zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) zu einer Gefäßerweiterung. Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von oral verabreichtem Selexipag konnte in dieser Studie nun demonstriert werden.

Die Studie wurde in 181 Zentren in 39 Ländern in Nord- und Lateinamerika, Europa, in Asien und in Afrika durchgeführt. Viele der betroffenen Patienten (80%) wurden bereits mit anderen Medikamenten therapiert (Phosphodiesterase-Hemmstoffe, Endothelin-Rezeptorantagonisten). Die zusätzliche Gabe von Selexipag führte im Vergleich zu einem Placebo über einen Zeitraum von drei Jahren zu einer signifikanten Reduktion der Morbiditäts-/Mortalitätsereignisse. Das Auftreten dieser Ereignisse war der primäre Endpunkt der Studie und wurde in 41,6% der Placebo-Gruppe aber nur in 27,0% der mit Selexipag behandelten Patienten beobachtet. Die Nebenwirkungen dieser Medikation entsprechen dabei denen der Prostanoiden: Kopfschmerzen, Übelkeit und Diarrhö zählen zu den häufigsten beobachteten Nebenwirkungen.

Zusammenfassend erfolgte aufgrund des positiven Ausgangs dieser Studie die Zulassung von Selexipag zur Behandlung der PAH im Jahre 2015 in den USA und 2016 im europäischen Raum. Damit steht ein weiteres Medikament zur Behandlung der PAH zu Verfügung, einer Erkrankung, die mit einer mittleren Lebenserwartung von 3,5 Jahren bei nicht-therapierten

Patienten sicherlich zu einer der schwerwiegendsten kardio-pulmonalen Erkrankungen gehört.

---

#### Weitere Informationen:

Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV, GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2015, 373(26):2522-33.

# Lungenerkrankungen im Endstadium

## Koordinatoren des Krankheitsbereichs

Prof. Dr. Dr. Axel Haverich (BREATH)

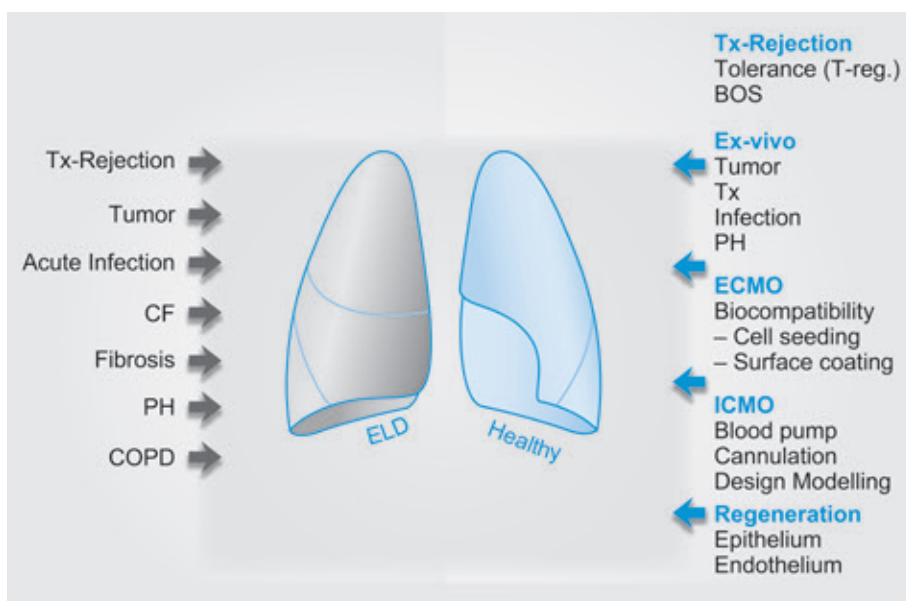
Prof. Dr. Veronika Grau (UGMLC)

## Beteiligte DZL-Standorte

BREATH, CPC-M, UGMLC

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

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



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

## Ziele des Jahres 2015

### Ziel 1 – Lungentransplantation (LTx)

- ▶ Immunologie bei Lungentransplantation
  - › Immunophänotypisierung von Empfängern vor und nach LTx
    - Beobachtung der regulatorischen T-Zell-Phänotypen in PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells) und BAL (bronchoalveoläre Lavage) nach LTx
    - Entsprechende individuelle Anpassung der Immunsuppression nach Lungentransplantation
  - › Immunologische Transplantatstoleranz
    - Untersuchung der Mechanismen der T-Zell-Regulation im Schweinelungenmodell
    - Durchführung von Pilotstudien zur Milzzellgabe und Zytoreduktion im klinischen Lungentransplantationsprogramm
- ▶ 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 neuer Therapiestrategien in klinischen Pilotstudien
  - › Mechanismen der BOS
    - Identifizierung der Rolle von Spender- und Empfänger-Makrophagenaktivität bei der Entwicklung einer BOS
    - Untersuchung der Rolle von bakteriellen und viralen Auslösern bei der Entwicklung einer BOS

### Ziel 2 – Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

- ▶ ECMO und künstliche Lunge – experimentelle Forschung
  - › Klinisches Programm (Lungenversagen unterschiedlicher Ursache)

- Entwicklung eines computergestützten ECMO-Simulationsprogramms
- Entwicklung neuer Kanülierungstechniken
- Bewertung der Nutzung der Wach-ECMO bei unterschiedlichen Krankheitsbildern
- › Extrakorporale Lebenserhaltung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzversagen
  - Ausarbeitung eines klinischen Studienprotokolls ((Vergleich veno-arterieller Wach-ECMO versus zentraler iLA (interventional Lung Assist) bei Rechtsherzversagen))
  - Durchführung einer klinischen Studie
  - Entnahme von Gewebeproben (Lungengefäße)
  - Grundlagenforschung im Bereich pulmonal-vaskulärer Umbau

### Ziel 3 – Regeneration

- ▶ Endotheliale induzierte pluriipotente Stammzellen (iPS) für Biohybrid ECMO und PH
  - › Entwicklung eines Protokolls zur Produktion von iPS mit mikrovaskulärem Phänotyp

### Ziel 4 – Ex-vivo-Lungenperfusion

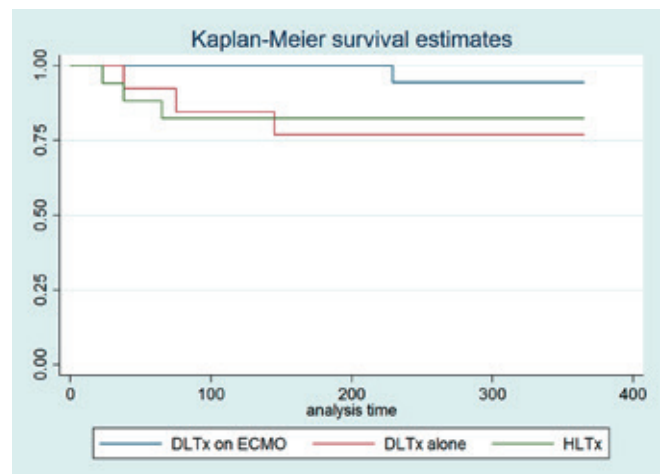
- ▶ Nutzung eines innovativen Ex-vivo-Lungenperfusionssystems (OCS) zur Behandlung von terminalen malignen Lungenerkrankungen
  - › Miniaturisierung eines solchen Systems zur Anwendung im Kleintiermodell (Maus, Ratte)
  - › Etablierung eines Tumormodells im Großtier
  - › Erfolgreiche Validierung des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

## Forschungshighlight 2015

### Lungentransplantation bei schwerer pulmonaler Hypertonie – Wach-ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) zur post-operativen Erholung der linken Herzkammer

In der Publikation „Lungentransplantation bei schwerer pulmonaler Hypertonie – Wach-ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) zur postoperativen Erholung der linken Herzkammer“ wird ein wichtiges Beispiel für die interdisziplinäre Arbeit auf dem Gebiet der Lungenerkrankungen im Endstadium im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL) beschrieben. Die Arbeiten basieren auf der erfolgreichen Kooperation der unterschiedlichen im DZL involvierten klinischen Disziplinen und zeigen, wie die im DZL entstandenen Strukturen eine Kombination unabhängig voneinander etablierter Technologien zur erfolgreichen Anwendung in einem definierten, klinischen Krankheitsbild ermöglichen.

In der hier beschriebenen Arbeit wurden Lungentransplantation, ECMO-Behandlung und die intensivmedizinische Wach-ECMO unter Beteiligung der etablierten DZL-Strukturen kombiniert. Zum allerersten Mal wurde eine Kombination aus bekannten Technologien an Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH) nach bilateraler Lungentransplantation (BLTx) angewandt. Dieser innovative Ansatz führte zu einer dramatischen Verbesserung des postoperativen Verlaufs durch Unterstützung der linksventrikulären Herzfunktion. Außerdem brachte diese Arbeit wichtige Erkenntnisse auf dem Gebiet der Pathophysiologie der Herzfunktion bei PH. BLTx ist ein etabliertes Verfahren bei PH im Endstadium. Allerdings kommt es nach dem postoperativen Absetzen der künstlichen Beatmung bei PH-Patienten häufiger zu einer deutlichen respiratorischen Verschlechterung mit erneuter Notwendigkeit der langzeitigen künstlichen Beatmung. Dadurch haben diese Patienten ein deutlich erhöhtes Sterberisiko verglichen mit BLTx bei anderen Erkrankungen. Aus diesem Grund nahmen die beteiligten Wissenschaftler an, dass eine Störung der linksventrikulären Herzfunktion ursächlich für die frühe, postoperative Morbidität und Mortalität ist, und nutzten deshalb in der beschriebenen Arbeit die veno-arterielle Wach-ECMO zur frühzeitigeren Entwöhnung von der künstlichen Beatmung,



1-Jahresüberleben lungentransplantiertter PH-Patienten (in Tagen) nach Einsatz der ECMO (DLTx on ECMO), im Vergleich zum Überleben ohne ECMO (DLTx alone) bzw. bei Herz-Lungentransplantierten (HLTx).

gleichzeitig aber auch zur vorübergehenden Unterstützung der linksventrikulären Herzfunktion. In 23 BLTx bei schwerer PH wurde ECMO während der Transplantation angewendet und für mindestens fünf Tage fortgeführt (BLTx-ECMO Gruppe). Echokardiographie, linksatriale und Swan-Ganz-Katheter wurden zur Überwachung genutzt. Die Patienten wurden nach der Transplantation unter Weiterführung der ECMO früh extubiert. Präoperativ wiesen alle Patienten einen stark verminderten Herzindex auf (im Mittel  $2,1 \text{ l/min/m}^2$ ). Am zweiten Tag nach der Operation führte die Reduktion des ECMO-Flusses zu zunehmendem linksatrialem und abnehmendem systemischen Blutdruck. Am Tag der Explantation der ECMO (im Median am achten postoperativen Tag) hatte sich der Durchmesser des linken Ventrikels vergrößert, linksatriale Drücke und Blutdrücke blieben stabil. Die Überlebensrate nach drei Monaten lag bei 100 % und nach zwölf Monaten bei 96 %. Die Daten wurden mit zwei historischen Kontrollgrup-



pen von BLTx ohne ECMO (BLTx-Ventilation) oder kombinierter Herz-Lungentransplantation bei schwerer PH verglichen.

Im Ergebnis kann früh nach BLTx bei schwerer PH der linke Ventrikel möglicherweise die nunmehr normale linke Ventrikel-Vorlast nicht bewältigen. Dieses Problem kann mittels veno-arterieller Wach-ECMO effektiv überbrückt werden. Dieser interdisziplinäre Ansatz der Kombination unterschiedlicher operativer und intensiv-medizinischer Verfahren führte nicht nur zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensraten der behandelten Patienten, sondern wurde innerhalb kurzer Zeit auch von vielen weiteren Transplantationsgruppen international übernommen, die die geschilderten positiven Ergebnisse reproduzieren konnten.

---

**Weitere Informationen:**

Tudorache I, Sommer W, Kühn C, Wiesner O, Hadem J, Fühner T, Ius F, Avsar M, Schwerk N, Böthig D, Gottlieb J, Welte T, Bara C, Haverich A, Hoepfer MM, Warnecke G. Lung transplantation for severe pulmonary hypertension--awake extracorporeal membrane oxygenation for postoperative left ventricular remodelling. *Transplantation*. 2015, 99(2):451-8.

# Lungenkrebs

## Koordinatoren des Krankheitsbereichs

Prof. Dr. Ursula Klingmüller (TLRC)

Prof. Dr. Michael Thomas (TLRC)

## Beteiligte DZL-Standorte

Alle

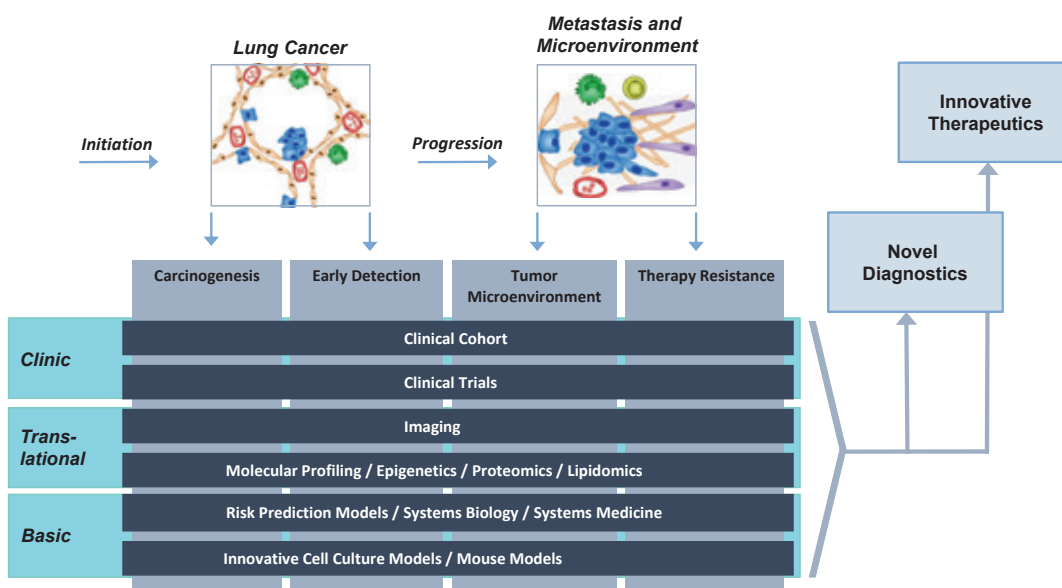
Lungenkrebs ist eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland und mit einer hohen Sterblichkeitsrate verbunden. Man unterteilt den Lungenkrebs im Wesentlichen in das kleinzellige (Small Cell Lung Cancer, SCLC; 20–30% der Fälle) und das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC; 70–80% der Fälle). Fast 40% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen auf. Fortschritte in der molekularen Profilerstellung haben die Entwicklung personalisierter Therapien (Präzisionsmedizin) ermöglicht, die – allein oder in Kombination mit Operation, Chemotherapie und Bestrahlung – für jeden Patienten die Anwendung des wirksamsten Behandlungsschemas ermöglichen.

Die molekulare Charakterisierung von Tumoren zeigt eine starke Heterogenität der genetischen und epigenetischen

Muster. Onkogene Treibermutationen und Veränderungen in der Genexpression während der Tumorentwicklung haben einen großen Einfluss auf den Therapieerfolg und den klinischen Verlauf. Aufgrund der limitierten Ansprechrate auf bestehende zielgerichtete Therapien ist die Identifizierung von Markern für eine Therapieresistenz und Markern, die eine Zuordnung von Patienten nach dem prognostizierten Therapieansprechen ermöglichen, erforderlich.

Bestandteil des Forschungsprogramms ist die Früherkennung von Lungenkrebs sowie die Aufklärung von Mechanismen der Tumorevolution und der Therapieresistenz auf dem Weg zu einer Biomarker-gesteuerten Präzisionsmedizin und der Entwicklung neuer Medikamente gegen Krebs. Die Lungenkrebs-Forschung im DZL ist interdisziplinär und integrativ konzipiert. Klinisch umfangreich charakterisierte

Gewebe- und Blutproben werden mit epidemiologischen, genetischen, epigenetischen und systembiologischen Ansätzen untersucht.



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

## Ziele des Jahres 2015

### Ziel 1 – Epigenetische Marker für die Lungenkrebs-Risikovorsorge 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
  - › Validierung der diagnostischen Kapazität der Marker für frühe Tumorstadien

### 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
  - › Erstellung einer Biomaterialienanalyse mit Proben von umfassend charakterisierten Individuen aus einer Patientenkohorte
- ▶ Klinische Validierung der transitionsdefinierenden Marker
  - › Validierung von Markern in frühen Screeningprogrammen
  - › Identifizierung von epigenetischen Risikofaktoren

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

- ▶ Dynamik der Signaltransduktion und Zellmigration in Lungenkrebszellen
  - › Etablierung eines integrativen mathematischen Modells für Signaltransduktion, Genexpression und Zellmigration
  - › Analyse der Signaltransduktion auf Einzelzellebene und Integration in Multiskalenmodell
- ▶ Molekulare Muster für verbesserte Prognose
  - › 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(Epidermal growth factor)-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 Biomaterialienakquise
  - › Verbesserung der Identifikation von Resistenzmechanismen bei bisher klinisch noch nicht geprüften Substanzen

## Forschungshighlight 2015

### Durch das „Schwangerschaftsprotein“ Glycodelin lässt sich der Verlauf eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) vorhersagen

Über das Protein Glycodelin wusste man bisher, dass es ein wichtiger Faktor für den erfolgreichen Verlauf einer Schwangerschaft ist: So schützt es den Embryo beispielsweise vor dem Immunsystem der Mutter. Interessanterweise kommt Glycodelin auch bei hormonell bedingten Krebserkrankungen vor. Welche Funktion es im nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) hat, fanden nun Heidelberger DZL-Wissenschaftler heraus.

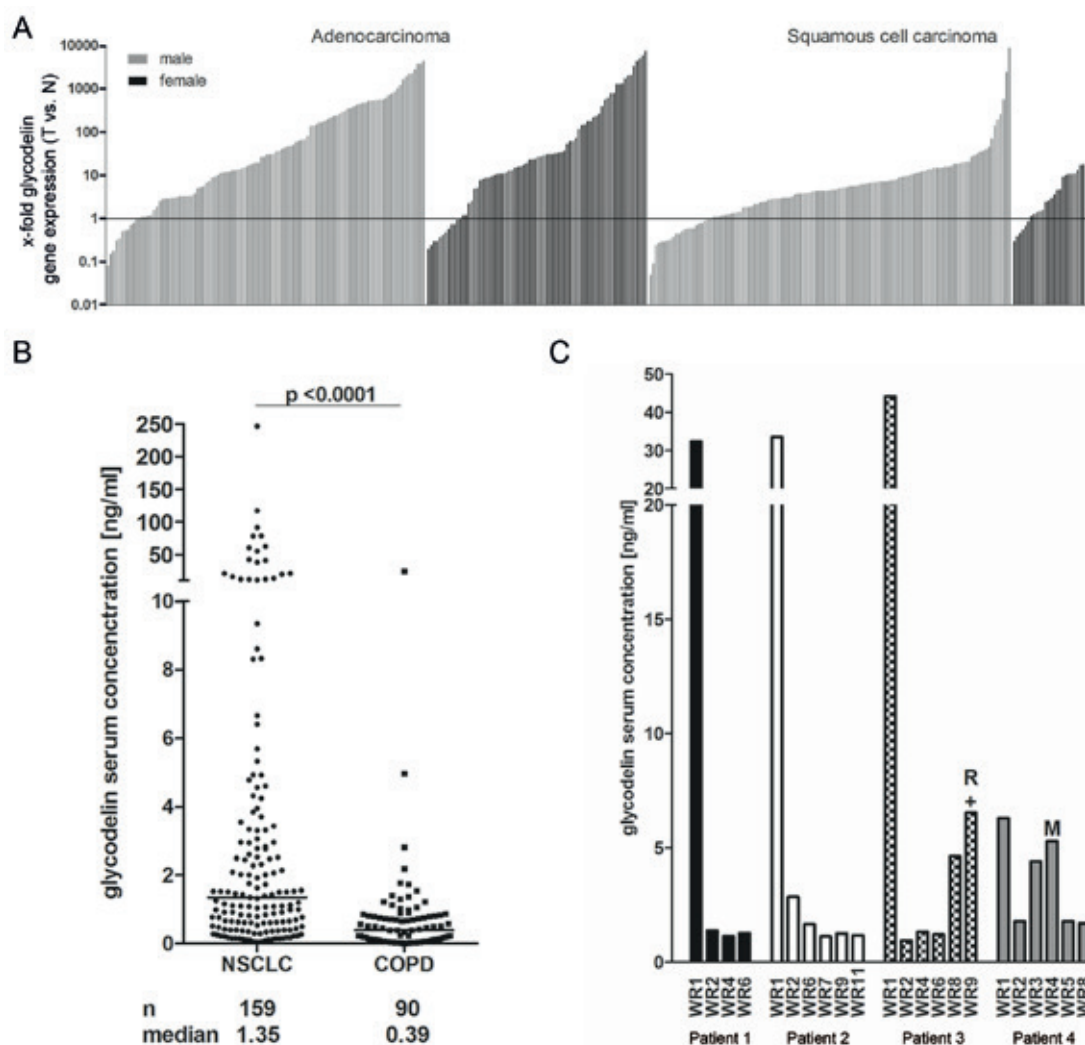
Auf Basis von Untersuchungen von Blut- und Gewebeproben von 362 Patienten der Lungenbiobank Heidelberg konnten sie zeigen, dass das Glycodelin-Gen bei etwa 80% aller Patienten mit NSCLC im Tumor stärker abgelesen wird als im normalen Lungengewebe (s. Abbildung A). Das Protein war bei etwa 40% der NSCLC-Patienten im Blut nachweisbar und dessen Konzentration im Vergleich zu Patienten mit der nicht-malignen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) signifikant erhöht (s. Abbildung B). Die Messung von Glycodelin in Blutproben, die im Krankheitsverlauf gewonnen wurden, bestätigte, dass die Glycodelin-Konzentration im Blut geeignet war, ein Wiederauftreten des Tumors oder neu entstehende Metastasen anzuzeigen (s. Abbildung C). Um den Einfluss von Glycodelin besser zu verstehen, wurde sein Gen in einem Zellkulturmodell ausgeschaltet (Knock-out). Dies führte zur verstärkten Bildung einer Reihe von Proteinen wie dem Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) und der Prostaglandin-Endoperoxid-Synthase 2 (PTGS2/COX2). PD-L1 hemmt das Immunsystem in der unmittelbaren Umgebung des Tumors und ist daher bereits ein Angriffspunkt von Lungenkrebstherapien, die die Erkrankung durch Reaktivierung der Immunabwehr bekämpfen wollen. COX-2 (Cyclooxygenase-2) hilft dem Tumor, neue Blutgefäße zu bilden und somit zu wachsen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Glycodelin offensichtlich an der Regulation des Immunsystems durch den Tumor beteiligt ist. Daher soll in weiteren Studien untersucht werden, ob es als möglicher neuer Angriffspunkt für eine Therapie in Frage kommt und ob die Behandlung von Patienten mit PD-1/PD-L1-Medikamenten die Glycodelin-Bildung im Tumor beeinflusst. Zusätzlich soll mit Hilfe von Verlaufsblutproben von Patienten in späten, nicht-operablen Krankheitsstadien untersucht werden, ob Glycodelin sich eignet, frühzeitig ein Fortschreiten der Erkrankung unter Chemotherapie anzuzeigen.

---

#### Weitere Informationen:

Schneider MA, Granzow M, Warth A, Schnabel PA, Thomas M, Herth FJF, Dienemann H, Muley T, Meister M. Glycodelin: A new Biomarker with Immunomodulatory Functions in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2015, 21(15):3529-40.



Das Vorkommen des Proteins Glycodeilin ist bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) stark erhöht und offensichtlich an der Regulation des Immunsystems durch den Tumor beteiligt.

A) Das Diagramm zeigt die Überexpression des Glycodeilin-Gens (Werte über 1) in etwa 80% aller 336 untersuchten Lungentumoren verglichen mit normalem Lungengewebe.

B) Die Glycodeilin-Serumkonzentration von Patienten mit NSCLC war erhöht verglichen mit Patienten, die an COPD erkrankt waren.

C) Die Abbildung zeigt die Glycodeilin-Serumkonzentrationen von Patienten vor der Operation (WR1) und im Krankheitsverlauf. Nach der erfolgreichen Operation fiel die Serumkonzentration bei allen vier Patienten auf einen niedrigen Wert. Im Falle des Wiederauftretens des Tumors (R, Patient 3) bzw. einer neuen Metastase (M, Patient 4) stieg die Glycodeilin-Serumkonzentration wieder an.

# Plattform Biobanking

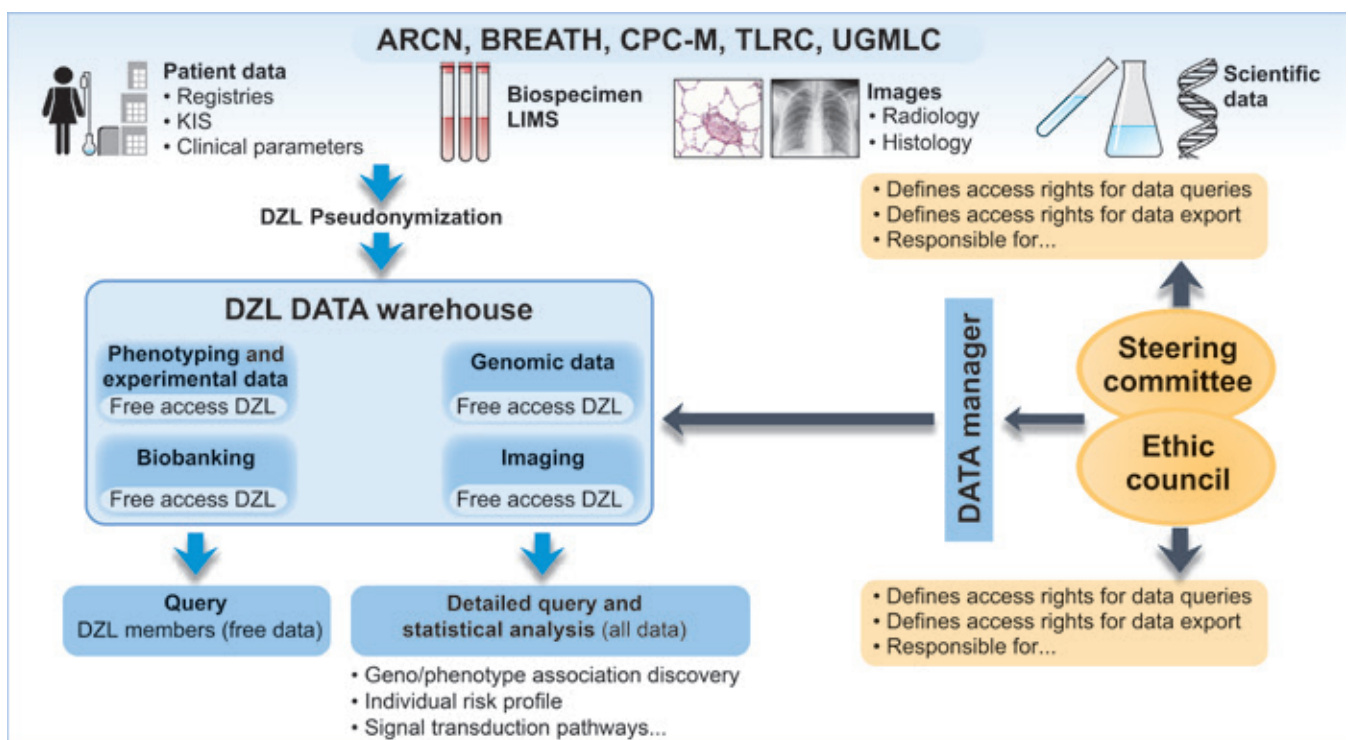
Wissenschaftliche Koordinatoren

Prof. Dr. Andreas Günther (UGMLC)

Dr. Thomas Muley (TLRC)

Das Ziel der DZL-Plattform Biobanking ist das Sammeln und die Lagerung von Biomaterialien sowie 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.



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

## Ziele des Jahres 2015

### **Ziel 1 – Aufbau des DZL-Biobanken-Portals**

- ▶ Durchführung von regelmäßigen Treffen der Plattformarbeitsgruppen
- ▶ Modulare Erweiterung des Portals nach Bedarf

### **Ziel 2 – Harmonisierung von Vorgehensweisen und Richtlinien**

- ▶ Festlegung der Arbeitsgruppe der DZL-Plattform Biobanking und Durchführung regelmäßiger Treffen
- ▶ Harmonisierung vorhandener SOPs
- ▶ Erstellung neuer SOPs zur Patienteneinwilligung, Biomaterialsammlung, -lagerung und -versendung

### **Ziel 3 – Harmonisierung der Phänotypisierungswerkzeuge**

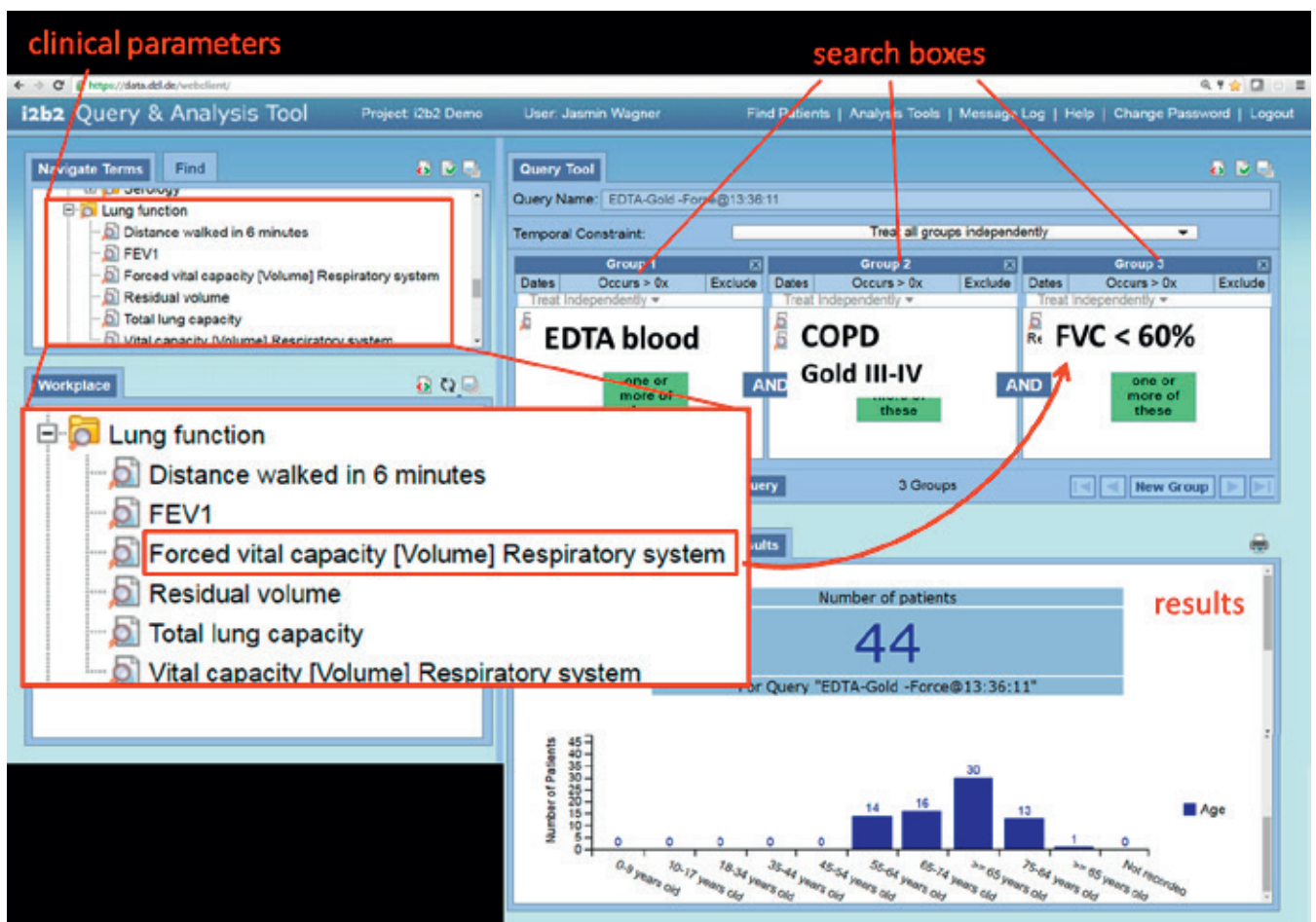
- ▶ Harmonisierung vorhandener Phänotypisierungswerkzeuge
- ▶ Etablierung und Weiterentwicklung krankheitsspezifischer Phänotypisierungswerkzeuge

## Highlight der Biobank 2015

### Implementierung DZL-Datwarehouse und Pilotprojekt zur Datenharmonisierung

Nach der Erstellung eines Datenschutzkonzeptes nach dem generischen Konzept der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF) und dem Beschluss der Verwendung der Open-Source-Lösung i2b2 (Informatics for Integrating Biology & the Bedside) wurde zunächst ein komplexer Client für die Datenübermittlung entwickelt. Im Jahr 2015 konnte der Betrieb des DZL-Datwarehouses erstmals unter Realbedingungen mit Datenquellen aus der BioMa-

terialBank Nord, der Lungenkrebs-Datenbank Heidelberg, der Biobank Gauting und dem europäischen Register für idiopathische Lungenfibrose getestet werden. Bereits in dieser Testphase ist die gezielte Abfrage nach verschiedenen Parametern direkt über die i2b2-Oberfläche möglich (s. Abbildung). Langfristig sollen im DZL-Datwarehouse Daten aus allen Patientenregistern und Kohorten zentral verfügbar gemacht werden, wofür vorab ein Daten-Harmonisierungsprozess nötig ist.



Die Open-Source-Software „i2b2“ dient den DZL-Forschern zur Abfrage von Parametern, die in der zentralen Datenbank zu den verschiedenen Lungenerkrankungen hinterlegt sind. Grundlage für die Bereitstellung der Daten sind detaillierte Kooperationsvereinbarungen, die die Harmonisierung der Daten aus den einzelnen Quellsystemen der Partner regeln.



In einem Pilotprojekt zur Datenharmonisierung und -integration in der Disease Area Lungenkrebs wurden Datensätze aus den Klinikinformationssystemen der beteiligten Kliniken in eine gemeinsame Harmonisierungstabelle mit insgesamt 285 vorab konsentierten Parametern zusammengefasst. Neben tumorspezifischen (z.B. TNM-Stadium, Histologie) wurden auch Disease Area-übergreifende Parameter (z.B. Laborwerte, Lungenfunktionsdaten) einbezogen. Ziel dieser Datenharmonisierung ist es, die unterschiedlich gewachsenen Datenschemata und Parameterdefinitionen (z.B. Tumor T-Kategorie: T1a, 1A oder 11; Raucheranamnese: Ja/Nein, Packungsjahre, Zigarette/Pfeife/Zigarre, etc.) in den Quellsystemen in eine gemeinsame Datenbasis unter i2b2 zu überführen. Die Arbeiten dazu wurden in *Methods of Information in Medicine* publiziert (Firkorn et al., 2015). Innerhalb des Pilotprojektes gelingt mittlerweile die Abbildung des kompletten Prozesses ausgehend von individuellen Klinikinformationssystemen über eine Harmonisierung der Parameter, Datenimport nach i2b2, Selektion spezifischer Patientenkohorten bis hin zu Exporten ausgewählter Parameter in allgemeine Datenformate (Excel, CSV). Diese können als Datenbasis in Statistikprogrammen oder Dataminingtools genutzt werden.

---

**Weitere Informationen:**

Firkorn D, Ganzinger M, Muley T, Thomas M, Knaup P. A Generic Data Harmonization Process for Cross-linked Research and Network Interaction. Construction and Application for the Lung Cancer Phenotype Database of the German Center for Lung Research. *Methods of Information in Medicine*. 2015, 54: 455-460.

# Plattform Imaging / Bildgebende Verfahren

## Wissenschaftliche Koordinatoren

Prof. Dr. Heinz Fehrenbach (ARCN)

Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor (TLRC)

Prof. Dr. Matthias Ochs (BREATH)

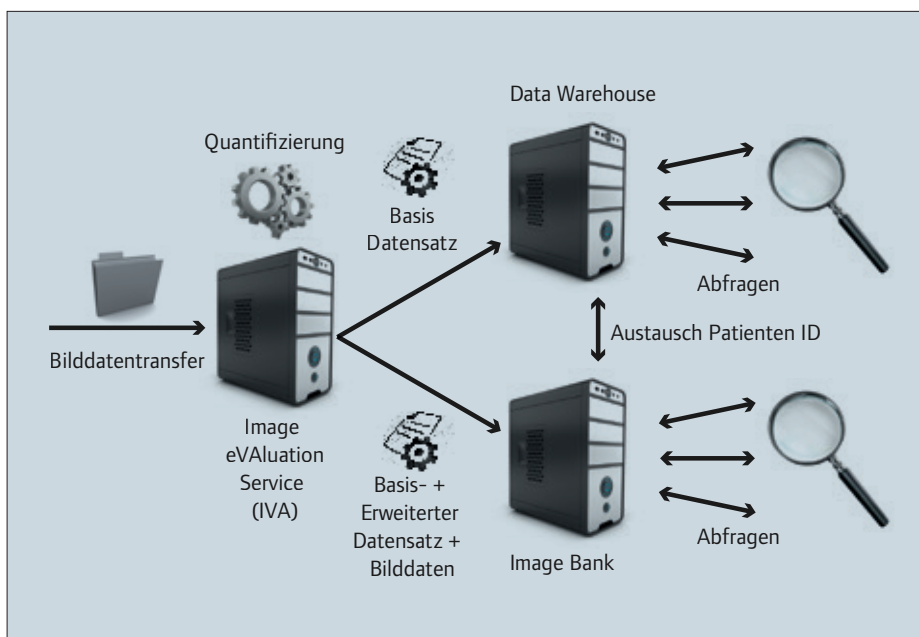
Ein breites Spektrum innovativer bildgebender Verfahren in Mikroskopie und Radiologie steht Wissenschaftlern heute zur Verfügung, um mehr Erkenntnisse über die Entstehung und Entwicklung von Krankheiten zu gewinnen, oder um die Wirksamkeit von Medikamenten zu beobachten und den Entwicklungsprozess neuer 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. Die Plattform Imaging hat sich seit Beginn der ersten Förderphase als umfassende Methodenplattform innerhalb des DZL etabliert, ist an mehreren standortübergreifenden klinischen Studien maßgeblich beteiligt und unterstreicht mit einem eigenen wissenschaftlichen Projekt („GAVA – Growing and Ageing of Vessels and Airways“) die Ambition, eng mit den

Vertretern der Disease Areas zusammenzuarbeiten.

Kernprojekt der Plattform Imaging war und ist die Einrichtung und Leitung einer mit dem Data-Warehouse des DZL verlinkten zentralen Bilddatenbank, der Image Bank. Deren Nutzung unterliegt ethischen Gesichtspunkten und orientiert sich am rechtlichen Rahmen, den Datenschutzgesetzen sowie den Vorschriften der verschiedenen DZL-Forschungsstandorte.

Der Datenaustausch zwischen den Standorten und der Image Bank soll durch eine selbst entwickelte Software erfolgen, die voraussichtlich in 2016 an die DZL-Standorte verteilt wird. Diese Software kommuniziert direkt mit dem Image Evaluation Service (Image eVALuation Service – IVA) und validiert vor dem eigentlichen Datentransfer, ob die Daten gemäß der DZL-Richtlinien und der von der Plattform Imaging herausgegebenen SOP (Standard Operating Procedure, dt.: Standardarbeitsanweisung) korrekt pseudonymisiert sind. IVA ermöglicht die vollautomatische Quantifizierung der Daten mit standardisierten

Softwaretools sowie die Extraktion der Metadaten aus den Bilddateien (DICOM-Format). Die Ergebnisse der Quantifizierung sowie die Bilddaten selbst werden in der Image Bank indiziert. Das DZL-Data-Warehouse erhält ausschließlich den Basisdatensatz ohne Bilddaten.



Kernprojekt der Plattform Imaging ist die Einrichtung und Leitung einer zentralen Bilddatenbank, der Image Bank, die zentrumsweit von DZL-Wissenschaftlern und Kooperationspartnern gespeist und abgerufen werden kann.

## Ziele des Jahres 2015

### Ziel 1 – Framework

- ▶ Aufbau der Zentrale und der Datenbank
  - › Einsatz und Ausbau der Datenbank
- ▶ Implementierung eines grundlegenden Regelwerks
  - › Erstellen von SOPs (SOP = Standard Operating Procedure) zu den wichtigsten Imaging-Verfahren
  - › Aufstellung der Kosten
- ▶ Maßnahmen-Plan
  - › Erstellen eines Maßnahmenplans zum Einsatz von Imaging in den Disease Areas
  - › Entwicklung einer Strategie zur Implementierung entlang der translationalen Kette

### Ziel 2 – Radiologie

- ▶ Präklinische Bildgebung
  - › Evaluation und Einsatz spezieller Techniken der Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)
  - › Evaluation und Einsatz der Phasenkontrastbildgebung
  - › Evaluation und Einsatz spezieller Techniken zur molekularen Bildgebung, z.B. Positronenemissionstomographie (PET)
  - › Evaluation und Einsatz der hochauflösenden Sonographie
- ▶ Translationale Bildgebung
  - › Evaluation und Einsatz spezieller Techniken der Protonen-MRT
  - › Evaluation und Einsatz Nicht-Protonen-MRT
  - › Evaluation und Einsatz dedizierter Tracer (z.B. PET) für Entzündung, Nekrose und Clearance
- ▶ Klinische Bildgebung
  - › Evaluation und Einsatz spezieller CT-Techniken
  - › Evaluation und Einsatz spezieller MRT-Techniken
  - › Evaluation und Einsatz dedizierter Tracer (z.B. PET)

### Ziel 3 – Mikroskopie

- ▶ Optische Kohärenztomographie (OCT)
  - › Etablierung der intraoperativen Anwendung der OCT
  - › Etablierung der Verknüpfung OCT und optische Projektionstomographie
- ▶ Fortgeschrittene Fluoreszenzmikroskopie (AFM)
  - › Etablierung und Validierung multiplexer AFM-Messung zur molekularen Bildgebung
- ▶ Multiphotonen-Mikroskopie
  - › Einsatz der Multiphotonen-Mikroskopie gemeinsam mit der OCT
- ▶ Elektronenmikroskopie; Stereologie
  - › Etablierung und Validierung der Elektronenmikroskopie
  - › Etablierung und Validierung der Stereologie im Mausmodell des Emphysems

## Highlight im Bereich Mikroskopie 2015

### Alveolarkollaps und Kollapsinduration als entscheidende Mechanismen bei Lungenschaden und Fibrose

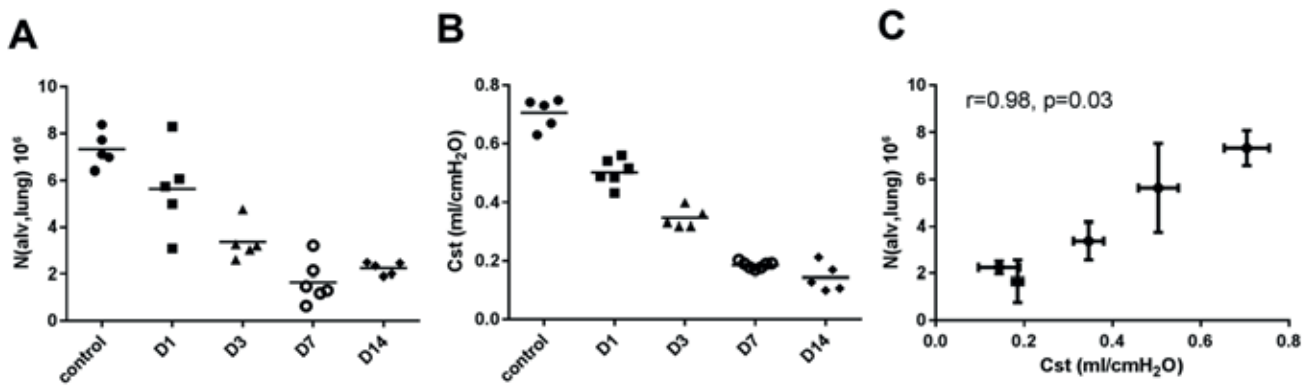


Abb. 1: In einem Tiermodell der Lungenfibrose nimmt die Zahl der offenen Lungenbläschen (N(alv.,lung)) und der Wert der Lungenfunktion (Cst) mit dem Krankheitsverlauf ab. Die Zahl der offenen Lungenbläschen (Alveolen) korreliert mit der Lungenfunktion.

Die Idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine zwar seltene, aber fatale Erkrankung. Eine chronische Schädigung der die Lungenbläschen (Alveolen) auskleidenden Zellen führt zu einem fortschreitenden Vernarbungsprozess. Die geschädigte Zellschicht enthält Zellen, die Surfactant produzieren, eine Substanz, die die Alveolen offen hält. Bei IPF-Patienten ist die Funktion des Surfactant gestört. Sollte diese Störung bereits in der Frühphase der Erkrankung auftreten, würden Alveolen kollabieren. Ziel dieser Untersuchung war es, die kausale Bedeutung der Surfactant-Fehlfunktion und des Kollaps der Alveolen bei Lungenschaden mit Vernarbung zu untersuchen. Im Bleomycin-Modell der Lungenfibrose in der Ratte wurden Lungen während der Krankheitsentwicklung funktionell und quantitativ-mikroskopisch analysiert (Abb. 1). Bereits am Tag 1 zeigten sich Surfactantstörungen, die während der Krankheitsentwicklung zunahmten. Dies ging einher mit einer Abnahme der Zahl offener Alveolen am Tag 3 und

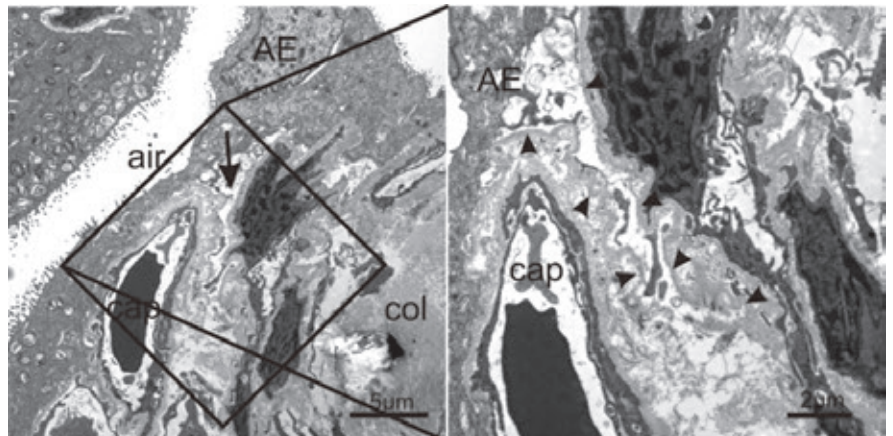


Abb 2: Das Phänomen der Kollapsinduration bei Patienten der ideopathischen Lungenfibrose (IPF) ist gekennzeichnet durch die mit Zellen „versiegelten“ Eingänge der Lungenbläschen (Alveolen). Der Eingang einer menschlichen Alveole (linkes Bild, Pfeil) ist überwachsen von einer Alveolarepithelzelle (AE). Die Basallamina (rechter Ausschnitt, Pfeilköpfe) kennzeichnet normalerweise den Verlauf der Wand einer Alveole. Hier lässt sie sich tief in das Bindegewebe verfolgen. air = Luftraum; cap = Kapillare; col = Kollagen

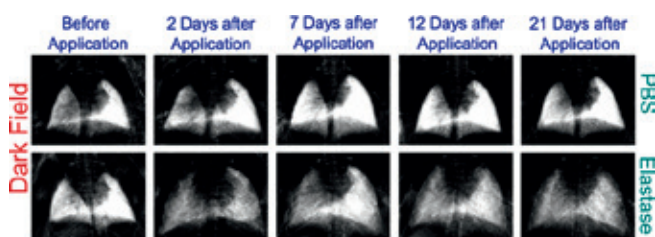
am Tag 7. Diese Zahl blieb stabil zwischen Tag 7 und Tag 14, dem Zeitraum, in dem die Narbenbildung abläuft. Identisch war der Verlauf der Lungenfunktion, welche bis zum Tag 7 abnahm und dann stabil blieb. Zudem ließen sich Alveolen bis zum Tag 3 durch Beatmung wieder eröffnen. Dies war ab Tag

7 nicht mehr möglich, da die Alveolareingänge nun durch Zellen „versiegelt“ wurden, die über den kollabierten Eingang hinübergewachsen waren. Entsprechende Befunde fanden sich auch in Proben von IPF-Patienten (Abb. 2). Dieses Phänomen bezeichnet man als Kollapsinduration. Wie das Tiermodell zeigt, beginnt der Verfall der Lungenfunktion bereits mit dem Kollaps der Alveolen und nicht erst mit den Vernarbungsprozessen, welche später einsetzen. Somit ist es notwendig, bei der Lungenfibrose nicht nur die Vernarbung therapeutisch anzugehen, sondern auch Therapiestrategien zu verfolgen, welche frühzeitig die Alveolen stabilisieren.

## Highlight im Bereich Radiologie 2015

### Absorptions- und Dunkelfeld-Röntgenbilder von Mäusen mit unterschiedlich stark ausgeprägtem Lungenemphysem

Die Dunkelfeld-Radiographie ist eine neu entwickelte Röntgentechnologie. In der Dunkelfeld-Bildgebung werden die kleinsten Brechungswinkel der Röntgenstrahlen, verursacht durch das Durchdringen von Materie, gemessen. Speziell die Lunge liefert ein starkes Streusignal, da sie auf Grund ihres anatomischen Aufbaus über zahlreiche Gewebe-Luft-Grenzflächen verfügt. Mittels Dunkelfeld-Bildgebung können nun erstmalig Informationen über die Anzahl und den Zustand der kleinen Gasbläschen (Alveolen) in der Lunge gewonnen werden, ohne



Mittels Dunkelfeld-/Dark Field-Bildgebung können Informationen über die Anzahl und den Zustand der Lungenbläschen (Alveolen) in der Lunge gewonnen werden, ohne diese direkt auflösen zu müssen. In den Dunkelfeld- (obere zwei Reihen) und Transmissions-Röntgenbildern (untere zwei Reihen) von gesunden Mäusen (PBS) und von Mäusen, die an Lungenemphysem erkrankt sind (Elastase), ist im Dunkelfeld deutlich der Verlust der Signalintensität (dunkel imponierende Areale) erkennbar. Dieser wird durch die krankheitsbedingten Veränderungen des Lungengerüsts hervorgerufen. Die unterschiedliche Ausprägung des Lungenemphysems ist in den korrespondierenden Transmissionsbildern schwerlich nachvollziehbar.

#### Weitere Informationen:

Lutz D, Gazdhar A, Lopez-Rodriguez E, Ruppert C, Mahavadi P, Günther A, Klepetko W, Bates JH, Smith B, Geiser T, Ochs M, Knudsen L. Alveolar derecruitment and collapse induration as crucial mechanisms in lung injury and fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2015, 52:232-243.

diese direkt auflösen zu müssen. Am Mausmodell konnte erstmals gezeigt werden, dass die Diagnostik des Lungenemphysems in der Dunkelfeldbildgebung erheblich erleichtert wird: Auf Grund der signifikant erhöhten Sensitivität für die Detektion bereits initialer Lungengerüstveränderungen, konnten am Mausmodell mittels dieser neuartigen Röntgentechnik sogar erstmals Frühformen der Erkrankung projektionsradiographisch diagnostiziert werden. Zudem erfolgte im Rahmen der Studie anhand der röntgenmorphologischen Veränderungen im Dunkelfeldbild eine zuverlässige Einteilung des Lungenemphysems in verschiedene Schweregrade. Dies ist mittels konventioneller Absorptions-Bildgebung nicht möglich.

#### Weitere Informationen:

Hellbach K, Yaroshenko A, Meinel FG, Yildirim AO, Conlon TM, Bech M, Mueller M, Velroyen A, Notohamiprodjo M, Bamberg F, Auweter S, Reiser M, Eickelberg O, Pfeiffer F. In Vivo Dark-Field Radiography for Early Diagnosis and Staging of Pulmonary Emphysema. *Investigative Radiology*. 2015, 50(7):430-5.

# Clinical Trial Board und Klinische Studien im DZL

## Wissenschaftliche Koordinatoren

Prof. Dr. Jürgen Behr (CPC-M)

Prof. Dr. H. Ardeschir Ghofrani (UGMLC)

Prof. Dr. Norbert Krug (BREATH)

Prof. Dr. Michael Thomas (TLRC)

PD Dr. Henrik Watz (ARCN)

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

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

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

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

Im Jahr 2015 konnten sich DZL-PIs zum ersten Mal auch für gesonderte Mittel zur Finanzierung der Vorbereitung und Er-

stellung von Anträgen für klinische Studien bewerben. Durch diese Maßnahme sollen DZL-PIs unterstützt werden, klinische Studien sowohl beim DZL als auch bei anderen Förderern, z.B. der DFG oder dem BMBF, zu beantragen. Derzeit werden drei Anträge mithilfe dieser Förderung erstellt.



## „Investigator Initiated Trials“, die mit DZL-Mitteln gefördert werden

Koordinierende/r Wissenschaftler	Disease Area	Beteiligte DZL-Standorte	Titel
Mall	Cystische Fibrose	alle	Randomized, double-blind, controlled pilot study on the safety of hypertonic saline as a preventative inhalation therapy in newborn patients with cystic fibrosis (PRESIS)
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 DNzyme solution SB010 in patients with moderate to severe COPD – A randomised, double-blind, parallel, multicentre, pilot study
Behr/Günther	Interstitielle (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 aktues Lungenversagen	BREATH, UGMLC	Promotion of host defense and alveolar barrier regeneration by inhaled GM-CSF in patients with pneumonia-associated ARDS
Heußel	Lungenkrebs	alle	Early response capturing in the treatment of adenocarcinoma
Griese	Interstitielle (Diffuse parenchymatöse) Lungenerkrankungen	alle	Hydroxychloroquine (HCQ) in pediatric ILD (= children’s interstitial lung disease; chILD)
Tümmler	Cystische Fibrose	BREATH, TLRC, UGMLC	Orkambifacts - Intestinal current measurements (ICM) to evaluate the activation of mutant CFTR in treated with lumacaftor in combination with ivacaftor.
Vogel-Claussen	Radiologie/ Pulmonale Hypertonie	BREATH, CPC, UGMLC, TLRC	Change-MRI - Phase III diagnostic trial to demonstrate that functional lung MRI can replace VQ-SPECT in a diagnostic strategy for patients with suspected CTEPH.

# Technologietransfer-Konsortium des DZL

## Vorsitzende

Dr. Christian Stein (Geschäftsführer, Ascenion GmbH)

Dr. Peter Stumpf (Geschäftsführer, TransMIT GmbH)

## Wissenschaftlicher Berater

Prof. Dr. Werner Seeger (DZL-Vorstandsvorsitzender)

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

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

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

Zum Technologietransfer-Konsortium des DZL gehören die folgenden Institutionen:



Das Technologietransfer-Konsortium des DZL sichtet alle eingereichten Abstract-Beiträge für das DZL-Jahrestreffen 2015 und identifizierte dabei einige, deren Inhalte mögli-

cherweise eine patentrelevante Verwertung nach sich ziehen könnten.



# Zusammenarbeit, Kooperationen und Netzwerke des DZL

Im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL) arbeiten mehr als 200 Wissenschaftler und ihre Arbeitsgruppen aus derzeit insgesamt 24 universitären und nicht-universitären Forschungseinrichtungen sowie Kliniken an fünf deutschen Standorten zusammen. Daher ist ein intensiver Austausch sowohl der DZL-Forscher zwischen den Standorten als auch des gesamten Verbunds mit externen Partnern von hoher Bedeutung, um sich dem gemeinsamen Ziel, Lungenerkrankungen zu erforschen und zu bekämpfen, bestmöglich zu widmen. Neben wöchentlichen Telefonkonferenzen und zahlreichen jährlichen Treffen der Arbeitsgruppen, Gremien und administrativen Einheiten sind zwei große, jährlich stattfindende **DZL-Tagungen** besonders hervorzuheben: Das Jahrestreffen, bei welchem das gesamte DZL einschließlich zahlreicher Nachwuchswissenschaftler zusammenkommt, um sich über den Stand der Projekte auszutauschen, und das hochrangig besetzte Internationale Symposium des DZL, das den Austausch mit internationalen Arbeitsgruppen unterstützt.

Mehr als 400 Wissenschaftler und Kliniker kamen am 26. und 27. Januar 2015 beim **4. DZL-Jahrestreffen** in Hamburg zu-

sammen. Im Plenum hielten DZL-Forscher Vorträge zu wissenschaftlichen Highlights aller acht im Zentrum untersuchten Krankheitsgebiete (Disease Areas). Der Vorstandsvorsitzende Prof. Dr. Werner Seeger und die Geschäftsführerin Dr. Megan Grether (2013–2015) gaben Updates zu standortübergreifenden Entwicklungen des DZL. Von den Fortschritten des Zentrums konnten sich auch die angereisten Mitglieder des Internationalen Wissenschaftlichen Beirats überzeugen. Acht der neun Mitglieder nahmen an der Tagung teil und trafen sich zudem mit dem DZL-Vorstand, um neue Strategien für die kommende Förderperiode zu besprechen. Neu im Programm war der „Best Abstract“-Wettbewerb, der dem Treffen voranging. Pro Disease Area wurde ein junger Forscher vom Organisationskomitee ausgewählt und durfte sein Poster-Abstract in einem Kurzvortrag dem Plenum vorstellen. Zudem diskutierten die Teilnehmer an über 200 Postern. Am zweiten Tag trafen sich die Arbeitsgruppen der Krankheitsbereiche und Plattformen, um laufende Projekte zu besprechen und das Forschungsprogramm für die nächste Förderperiode zu diskutieren. Auf dem Jahrestreffen kamen zudem die elf Mentees des ersten Jahrgangs des DZL-Mentoring-Programms



4. DZL-Jahrestreffen in Hamburg

„Careers in Respiratory Medicine“ mit den betreuenden Mentoren bei einem Kick-off-Meeting zusammen.

Lungenexperten aus aller Welt trafen sich vom 25. bis 27. Juni 2015 in Heidelberg zum **4. Internationalen Symposium des Deutschen Zentrums für Lungenforschung**. Unter dem Motto „Frontiers in Chronic and Malignant Airways Disease“ widmete sich die Konferenz chronischen sowie bösartigen Atemwegserkrankungen wie der Cystischen Fibrose, der COPD (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung) und dem Lungenkrebs. Im Fokus des Symposiums standen neueste Forschungserkenntnisse zu pathogenen Mechanismen und innovative, krankheitsübergreifende Ansätze gegen Lungenerkrankungen. In den vier Plenar-Sessions „Cystic Fibrosis meets COPD“, „Mucus and the Microbiome“, „Molecular and Cell Biology of Lung Diseases“ und „Lung Cancer“ stellten international führende Experten neueste Erkenntnisse aus den Bereichen Grundlagenforschung, translationale Forschung und klinische Anwendung vor. Neben renommierten Lungenexperten erhielten auch junge Forscher Gelegenheit, ausge-

wählte Beiträge in Kurzvorträgen dem Plenum vorzustellen und ihre Projekte in drei Postersessions zu präsentieren. Drei DZL-Posterpreise wurden vergeben. Ausgerichtet wurde das Symposium vom DZL-Standort „Translational Lung Research Center Heidelberg“ (TLRC).

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

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



4. Internationales DZL-Symposium in Heidelberg

und größtes deutsches Forschungsnetzwerk im Bereich der Lungenforschung.

Das DZL kooperiert eng mit dem am Helmholtz Zentrum München ansässigen **Lungeninformationsdienst (LID)** und unterstützt das Angebot allgemeinverständlich aufbereiteter Information aus Forschung und Klinik rund um Lungenerkrankungen. Die Wissenschaftler und Ärzte der DZL-Standorte übernehmen für die redaktionellen Beiträge des LID und individuelle Patientenfragen an den LID eine beratende Funktion. Neben seiner Online-Plattform organisiert der Lungeninformationsdienst auch Veranstaltungen, wie beispielsweise Patientenforen zu speziellen Themen. Gemeinsam mit dem DZL veranstaltete der Lungeninformationsdienst auch im Jahr 2015 Patientenforen an verschiedenen Standorten des Zentrums.

Das DZL plant zudem, die Zusammenarbeit mit **Patientenorganisationen** auszubauen und so die Interessen von Lungenkrankten verstärkt in den Fokus zu rücken.

Bereits seit Gründung des DZL besteht eine enge Zusammenarbeit mit dem Netzwerk **COSYCONET (German COPD and SYstemic consequences – COMorbidities NETWORK)** durch Wissenschaftler, die beiden Einrichtungen angehören. An dem deutschlandweiten Register für die Lungenerkrankung COPD, der weltweit vierthäufigsten Todesursache, sind 31 Studienzentren beteiligt. Im Rahmen der Kohortenstudie COSYCONET wird eine Langzeitbeobachtung an mehr als 2.700 COPD-Patienten durchgeführt. Die Untersuchungen sollen neue Daten zur Entwicklung der Erkrankung, ihrem Schweregrad und ihren Begleiterkrankungen liefern. COSYCONET verfügt über eine Biobank, eine Bilddatenbank sowie phänotypische Daten, die als Grundlage für die verschiedenen Teilprojekte dienen. Mit Jahresbeginn 2016 wird COSYCONET als assoziierter Partner in das DZL integriert.

Seit Anfang des Jahres 2013 ist das **CAPNETZ (German Competence Network for Community Acquired Pneumonia)** assoziierter Partner des DZL. Das Kompetenznetzwerk hat sich zum Ziel gesetzt, neue Erkenntnisse zur Entstehung und zum Verlauf der ambulant erworbenen Pneumonie (Com-

munity Acquired Pneumonia = CAP) zu gewinnen, verbesserte diagnostische Standards und Therapien zu entwickeln sowie Aufklärung und Prävention zu stärken. Die ambulant erworbene Lungenentzündung stellt noch immer eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung dar und ist in Deutschland die sechsthäufigste Todesursache. Mit der europaweit größten, über 10.000 an CAP erkrankten Patienten umfassenden, epidemiologischen Studie und der weltweit umfangreichsten Datenbank zur ambulant erworbenen Pneumonie hat das DZL auf diesem Gebiet einen starken Partner gewonnen. Das DZL hat sein Netzwerk darüber hinaus mit Wissenschaftlern bzw. Studienzentren im europäischen Raum ausgedehnt. So ist zum Beispiel CAPNETZ an PREPARE (Platform foR European Preparedness Against (Re-)emerging Epidemics), einem von der Europäischen Union geförderten Programm zur Erforschung von Infektionen mit epidemischem Potenzial, beteiligt.

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

Die im Jahr 2014 gestartete **Nationale Kohorte (NAKO)** ist die bisher größte deutsche Bevölkerungsstudie zur Erforschung von Volkskrankheiten. Das DZL ist bereits über Wissenschaftler aus den eigenen Reihen mit der Nationalen Kohorte verbunden und befindet sich derzeit in Verhandlungen zur Etablierung einer vertraglich fixierten Zusammenarbeit. So sind u. a. ein Projekt zur Prävalenz von Lungengesundheit und -erkrankungen sowie weitere Kooperationen angedacht.

Über DZL-Forscher und Standorte arbeitet das Deutsche Zentrum für Lungenforschung zudem mit **PROGRESS (Pneumonia Research Network on Genetic Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis)** zusammen. Erforscht werden die genetischen Grundlagen für die Krankheitsentstehung und die Widerstandsfähigkeit gegenüber der ambulant erworbenen Lungenentzündung. Im Mittelpunkt der Forschung steht dabei die Frage, welche Faktoren beeinflussen, ob eine Lungenentzündung einen unkomplizierten oder einen schweren Verlauf – bis hin zu einem septischen Schock – nimmt. PROGRESS wird im Jahr 2017 als assoziierter Partner in das DZL aufgenommen.

Der DZL-Vorstand hat Ende des Jahres 2015 beschlossen, das an der LungenClinic Grosshansdorf ansässige und bereits eng mit dieser kooperierende **Pneumologische Forschungsinstitut (Pulmonary Research Institute, PRI)** als assoziierten Partner in das DZL aufzunehmen. Das PRI verfügt über ein umfassendes Spektrum an Methoden zur Untersuchung funktioneller Veränderungen und entzündlicher Vorgänge der Lunge. Kohortenprojekte im Bereich der COPD und des Asthma bronchiale werden ebenso durchgeführt wie klinische Studien der Phasen I-IV im Bereich der Pneumologie mit dem Fokus auf COPD, Asthma bronchiale sowie seltenerer Krankheitsbilder. Die bereits langjährige enge Kooperation mit der LungenClinic Grosshansdorf sowie dem DZL soll nun durch diese neue Partnerschaft intensiviert werden.

Seit dem Start des DZL ist die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)** ein wichtiger strategischer Partner des Zentrums. Kooperationen, u. a. auf dem Gebiet der Förderung von Nachwuchs-Lungenwissenschaftlern und -medizinerinnen sowie im Bereich des Austausches mit Patientenorganisationen, werden weiter verstärkt. Das DZL veröffentlicht zudem regelmäßig seine „Mitteilungsseiten“ in der von der DGP herausgegebenen Fachzeitschrift „Pneumologie“. Auf dem Jahreskongress der DGP ist das Deutsche Zentrum für Lungenforschung regelmäßig mit einem Infostand und Vorträgen vertreten. Vorstandsmitglieder und Wissenschaftler des DZL hatten und haben darüber hinaus zentrale Positionen in der DGP inne und tragen so zur Förderung gemeinsamer Aktivitäten bei.

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

Seit 2013 ist das DZL volles Mitglied der **Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V. (TMF)**, der Dachorganisation für die medizinische Verbundforschung in Deutschland. Insbesondere in den Bereichen Biobanking und beim Aufbau eines Zentralen Datenmanagements kooperiert das DZL eng mit der TMF. Vor allem auf dem Gebiet des Biobanking findet ein regelmäßiger und intensiver Austausch mit den Biobank- und IT-Verantwortlichen der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung sowie dem German Biobank Node (GBN, Deutscher Biobanken-Knoten) statt.

Das **Robert Koch-Institut (RKI)** ist die zentrale Einrichtung der Bundesregierung auf dem Gebiet der anwendungs- und maßnahmenorientierten biomedizinischen Forschung. Es besitzt eine einzigartige populationsbasierte Datenbank für nichtübertragbare sowie übertragbare Lungenerkrankungen. Eine assoziierte Partnerschaft mit dem RKI befindet sich seit 2015 in Vorbereitung. Die Expertise des DZL kann so auf dem wichtigen Gebiet der Epidemiologie wesentlich verstärkt werden. Die Nutzung RKI-relevanter Daten wird v. a. in den Bereichen Asthma und Allergien, COPD, Lungenentzündung und akute Lungenschädigung sowie Lungenkrebs zur DZL-Forschung beitragen. Eine Zusammenarbeit ist darüber hinaus in verschiedenen Pilotprojekten zu Infektionen angedacht.

Das DZL unterstützt zudem verschiedene Kampagnen gegen das Rauchen. Eine dieser ist die Initiative **Aufklärung gegen Tabak e. V. (AGT)**, die sich Jugendlichen widmet. Medizin-



studierende von 30 Fakultäten Deutschlands, Österreichs und der Schweiz klären dabei pro Jahr rund 20.000 Schüler der 6. bis 8. Klassen über die Gefahren des Tabakrauchens auf und setzen sich in Schulen für rauchfreie Klassen ein. Neben den Studierenden sind auch Dozenten, Ärzte und Professoren an dem Projekt beteiligt. Der DZL-Vorstandsvorsitzende und weitere DZL-Forscher sind Mitglieder im Wissenschaftlichen Beirat der Initiative.

Das DZL trägt zusammen mit den anderen **Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG)** zu einer deutschlandweiten Vernetzung in der medizinischen Forschung bei. Die DZG profitieren vom regelmäßigen Austausch zu gemeinsamen strategischen, infrastrukturellen und wissenschaftlichen Themen auf den verschiedensten Arbeitsebenen. Zum Wohle der Patienten können so Synergieeffekte besser genutzt und geschaffen werden, wo sich beispielsweise Themenfelder der Lungen-, Krebs, Infektions-, oder Herzkreislaufforschung wie im Falle des Lungenkrebses, der COPD, der Pneumonie oder der Pulmonalen Hypertonie überschneiden. Gemeinsames Anliegen der DZG ist die kontinuierliche Präsenz zur Information von Entscheidungsträgern und der breiten Öffentlichkeit, wie

dies im Rahmen des jährlichen **World Health Summit** oder weiterer Kongresse und Veranstaltungen geschieht.

In Zusammenarbeit mit dem Nationalen Institut für Gesundheit und medizinische Forschung in Frankreich, dem **Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale)**, und durch Förderung des BMBF auf deutscher Seite bietet das DZL Nachwuchswissenschaftlern die Möglichkeit zum direkten bilateralen Austausch. Jeweils ein deutscher und ein französischer Partner arbeiten gemeinsam an einem Projekt, das wechselseitige Aufenthalte in den jeweiligen Forschungseinrichtungen des anderen Lands einschließt. Für Doktoranden und Postdoktoranden beider Länder werden zudem übergreifende Workshops, Symposien sowie Summer bzw. Winter Schools angeboten.

Die **European Respiratory Society (ERS)** ist als eine der größten und bedeutendsten Gesellschaften auf dem Feld der Atemwegsmedizin ein wichtiger Partner des DZL. Die Verbundenheit zeigt sich zum Beispiel an der Ausübung des Kongressvorsitzes beim ERS International Congress 2014 in München und gemeinsamen Projekten der Öffentlichkeitsarbeit sowie mehreren Auszeichnungen von DZL-Wissenschaftlern als „Fellow of ERS (FERS)“. Das DZL ist regelmäßig mit einem Infostand und Vorträgen von DZL-Wissenschaftlern beim Jahreskongress der European Respiratory Society (ERS) – so auch im Jahr 2015 in Amsterdam – vertreten. Der ERS-Kongress ist das größte Zusammentreffen von Atemwegsforschern und -klinikern der Welt.

Darüber hinaus bestehen weitere, zahlreiche strategische Partnerschaften der einzelnen DZL-Standorte mit **internationalen Partnern aus den Bereichen Wissenschaft und Wirtschaft**.

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

# Nachwuchsförderung und Chancengleichheit

Die Ausbildung und Karriereförderung junger Lungenwissenschaftler hat im DZL hohe Priorität. Es bietet verschiedene Möglichkeiten, die aufstrebende 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-Research School „Lung Biology and Disease“
- Munich Medical Research School (MMRS)
- Helmholtz Graduate School Environmental Health (HELENA)
- Life Science Campus Netzwerk München

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

## Deutsch-Französische Lungenschule

Die Deutsch-Französische Lungenschule startete im Jahr 2013. Durch die Gründung dieses Programms wird es deutschen und französischen Studenten, Doktoranden und Postdocs, die im Bereich Lungenforschung aktiv sind, ermöglicht, durch bilaterale Projekte neue Techniken zu erlernen, sich mit anderen Wissenschaftlern auszutauschen und ein internationales Netzwerk zu etablieren. Regelmäßige Summer 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. Es ist ein großes Anliegen des DZL, den Anteil weiblicher DZL-Mitarbeiter – insbesondere in den Führungspositionen – zu erhöhen. Seit Gründung des DZL im Jahr 2011 konnte der Anteil weiblicher „Principal Investigators“ (PIs) von 14 % auf 21 % in 2015 erhöht werden. Im Jahr 2015 lag der Anteil von Frauen am gesamten durch DZL-Mittel finanzierten Personals bei 60 %.

# Das DZL in der Öffentlichkeit

Trotz steigender Erkrankungszahlen werden Lungenkrankheiten in der Bevölkerung im Vergleich zu anderen Volkskrankheiten noch immer unzureichend wahrgenommen. Daher ist es wichtig, die breite Öffentlichkeit, Entscheidungsträger, Patienten und andere Zielgruppen über das Thema Lungenkrankheiten und -gesundheit zu informieren. Im Bereich Öffentlichkeitsarbeit engagiert sich das DZL unter anderem mit eigenen wissenschaftlichen Symposien, seiner Präsenz auf nationalen und internationalen Kongressen, Printangeboten wie Broschüren, Flyern und Jahresberichten, Patientenforen und seiner Internetpräsenz ([www.dzl.de](http://www.dzl.de)), durch einen Newsletter sowie die Kooperation mit dem Lungeninformationsdienst ([www.lungeninformationsdienst.de](http://www.lungeninformationsdienst.de)). Der Forschungsverbund stellt sich zudem in einem kurzen Filmportrait, das auf der Homepage und über YouTube verfügbar ist, vor. Darüber hinaus richtet das DZL 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.

## Das DZL auf Fachkongressen

Im Jahr 2015 war das DZL erneut auf zwei großen Fachkongressen vertreten. Mit einem Infostand, zahlreichen Preisträgern und Vorträgen von Wissenschaftlern aus den eigenen Reihen zeigte das DZL im März 2015 starke Präsenz beim 56. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). Der DGP-Kongress, der dieses Mal unter dem Motto „Gemeinsam für den Patienten“ in Berlin stattfand, stellt das größte wissenschaftliche Forum im Bereich der Pneumologie im deutschsprachigen Raum dar. Bereits in der Eröffnungsveranstaltung würdigte Bundesgesundheitsminister Hermann Gröhe in seinem Grußwort das DZL und seine Aktivitäten. Zudem betonte er: „Die Bedeutung der Pneumologie muss verstärkt in das Licht der Öffentlichkeit gerückt und das Bewusstsein der Bevölkerung dafür weiter geschärft werden“. Dabei schlug er auch die eng mit dem DZL kooperierende Lungeninformationsdienst mit seinen Tätigkeiten eine wertvolle Brücke zwischen Patienten, Angehörigen und der Wissenschaft.

Im September 2015 war das Deutsche Zentrum für Lungenforschung beim ERS (European Respiratory Society) International Congress in Amsterdam u. a. mit Preisträgern, Vortragenden und Vortragsvorsitzen präsent. Darüber hinaus informierte das DZL im Kongressbereich „World Village“ ge-



DZL-Vertreter mit ERS-Präsidentin Prof. Dr. Elisabeth Bel (2014–2015, 2. v.l.)

meinsam mit anderen professionellen Fachverbänden aus aller Welt mit eigenem Stand über seine Aktivitäten und empfing die ERS-Präsidentin Prof. Dr. Elisabeth Bel beim alljährlichen „Presidents‘ Visit“. Mehr als 22.000 Personen aus über 120 Ländern nahmen am weltweit größten Lungenkongress teil. Die Präsenz auf Kongressen – wie der DGP oder der ERS – trägt auch dazu bei, das DZL national und international sichtbarer zu machen.

## DZL-Veranstaltungen für die wissenschaftliche Community

Die interne Kommunikation ist bei einem großen Forschungsverbund wie dem DZL, das Wissenschaftler zahlreicher Partnerinstitute aus verschiedenen Standorten Deutschlands vereint, von besonders hoher Bedeutung. Dabei bleibt der persönliche Austausch auch in Zeiten moderner Medien unerlässlich. Die wichtigste und größte Zusammenkunft ist das DZL-Jahrestreffen, das abwechselnd an allen Standorten des Zentrums stattfindet. Im Januar 2015 diskutierten mehr als 400 Wissenschaftler, Kliniker und Nachwuchsforscher Projektergebnisse und Ziele beim 4. DZL-Jahrestreffen in Hamburg. Die Arbeitsgruppen der Krankheitsbereiche und Plattformen nutzen zudem die Gelegenheit zum gegenseitigen Austausch und zu strategischen Beratungen.

Um Lungenerkrankungen effektiver erforschen und therapieren zu können, ist es unerlässlich, sich auch über die Ländergrenzen hinweg intensiv auszutauschen. Dazu trägt das jährlich stattfindende Internationale DZL-Symposium bei. Das

4. Internationale DZL-Symposium im Juni 2015 in Heidelberg brachte rund 200 hochkarätige Lungenforscher aus aller Welt zusammen. Unter dem Motto „Frontiers in Chronic and Malignant Airways Disease“ widmete sich die Konferenz chronischen sowie bösartigen Atemwegserkrankungen wie Mukoviszidose, COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Lungenkrebs. Im Fokus des Symposiums standen neueste Forschungserkenntnisse zu pathogenen Mechanismen und innovative, krankheitsübergreifende Ansätze gegen Lungenerkrankungen.

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

## Gemeinsam stark für die Gesundheitsforschung – DZG-Veranstaltungen

Anfang Februar 2015 veranstalteten die sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung (DZG) einen „Parlamentar-



Parlamentarischer Abend der DZG in Berlin

rischen Abend“ in Berlin. Nach einer Podiumsdiskussion nutzen die Zentren die Chance, Vertretern und Entscheidungsträgern aus der Politik ihre Pläne zur schnellen Überführung von Forschungserkenntnissen in die klinische Praxis zu präsentieren. Am DZL-Thementisch hatten die Anwesenden die Möglichkeit, in Diskussionsrunden mehr über den Verbund und seine translationalen Projekte zu erfahren.

Das DZL richtete gemeinsam mit den anderen DZG im Oktober 2015 eine Diskussionsrunde zu translationaler Forschung beim World Health Summit in Berlin aus. Im Jahr 2015 stand das Thema Nachwuchsförderung mit dem Motto „Education and Training of Clinical and Translational Scientists – Different Models in Different Countries“ im Mittelpunkt des DZG-Fo-

## Das DZL in TV, Radio, Print- und Onlinemedien

Im Jahr 2015 ging die DZL-Homepage auch in deutscher Sprache an den Start. Die spezielle Homepagekategorie „New this week in PubMed“ zeigt wöchentlich die neuesten Publikationen von DZL-Wissenschaftlern. Darüber hinaus erschienen diverse Veröffentlichungen von DZL-Forschern in Fachmagazinen und Pressebeiträgen. Im Dezember erschien ein Lungenspezial in der Frankfurter Allgemeinen Zeitung (FAZ) mit zahlreichen Fachbeiträgen von DZL-Wissenschaftlern, Interviews mit den DZL-Forschern und weiteren Hintergrundinformationen. Der umfassende DZL-Jahresbericht 2014 erschien 2015 erneut als englische und als deutsche Ausgabe. Neben Leistungen und Highlights des Jahres 2014 stellt der Bericht zahlreiche Erfolge des DZL seit seiner Gründung dar. Neue Ausgaben der regelmäßig erscheinenden „DZL-Mitteilungsseiten“ in der Fachzeitschrift „Pneumologie“ wurden 2015 ebenfalls veröffentlicht. Einen medialen Höhepunkt stellte die vom ZDF übertragene Verleihung des Deutschen Zukunftspreises dar, der im Dezember an den DZL-Projektleiter Prof. Dr. Ardeschir Ghofrani und sein Team ging. Die Arbeitsgruppe um Herrn Ghofrani hat in Zusammenarbeit mit Mitarbeitern der Firma Bayer ein neues Medikament zur Behandlung von zwei lebensbedrohlichen Formen des Lungenhochdrucks entwickelt und zur internationalen Zulassung geführt. Bundespräsident Joachim Gauck verlieh die mit 250.000 Euro dotierte Auszeichnung in Berlin.



## Patienten im Fokus

Das DZL veranstaltete im Laufe des Jahres vier verschiedene Foren für Patienten und Angehörige, von denen drei gemeinsam mit dem Lungeninformationsdienst (LID) ausgerichtet wurden. Im Februar fand das Heidelberger Patientenforum „Cystische Fibrose“ statt und im März organisierte der DZL-Standort Hannover mit dem LID das 10. Forum Lunge zum Thema „Bronchiektasen“. Im April erreichte die Veranstaltungsreihe „Patientenforum Lunge“ mit mehr als 150 Teilnehmern ihren bisherigen Besucherrekord bei einem Patientenseminar zum Thema „COPD – Leben mit einer chronischen Erkrankung“ an der LungenClinic Grosshansdorf bei Hamburg. Unter dem Motto „Wenn das Atmen schwer fällt – Asthma im Kindes- und Erwachsenenalter“ richtete der Lungeninformationsdienst mit dem DZL-Standort München im Oktober 2015 das bereits 12. Forum Lunge aus.

## Lungeninformationsdienst

Der Lungeninformationsdienst (LID) mit Sitz am Helmholtz Zentrum München ist ein wichtiger Bestandteil des DZL. Der LID bietet auf seinem Online-Portal [www.lungeninformationsdienst.de](http://www.lungeninformationsdienst.de) neue Forschungsergebnisse und Patienteninformationen allgemeinverständlich für die Öffentlichkeit aufbereitet an.

### Schwerpunktt Themen auf dem Online-Portal des Lungeninformationsdienstes 2015:

- Virale Infekte (Januar)
- Immuntherapie (Februar)
- Bronchoskopie (März)
- Schutz vor Radon (April)
- Komplikationen nach Lungentransplantation (Mai)
- Lungenhochdruck (Juni)
- COPD & Lungenemphysem (Juli)
- Epigenetik (August)
- Bildgebende Diagnoseverfahren (September)
- Regeneration und Remodeling (Oktober)
- Mukoviszidose (November)
- Tuberkulose (Dezember)

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



Besucherrekord beim 11. Patientenforum am nördlichsten DZL-Standort.

journalen, darunter ein wachsender Anteil mit DZL-Autorenschaft. Auf großes Interesse stoßen auch die regelmäßig veröffentlichten Experteninterviews zu aktuellen Fragen der Lungenforschung, einschließlich Video-Interviews führender DZL-Wissenschaftler, im Jahr 2015 unter anderem mit Prof. Dr. Erika von Mutius und Prof. Dr. Dennis Nowak. 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 2011–2015 hat der Lungeninformationsdienst mehr als 500 News-Beiträge auf seiner Homepage veröffentlicht. Darüber hinaus bietet er einen monatlichen Newsletter an und ist auf Facebook vertreten. 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 mehrere Patientenforen. Der LID beteiligte sich zudem 2015 mit Informationsständen an weiteren Veranstaltungen wie dem Symposium Lunge in Hattingen und veranstaltete einen Runden Tisch mit Vertreterinnen und Vertretern von Patientenorganisationen, um diese möglichst direkt in seine Planung einzubeziehen und Feedback zu erhalten.

# DZL-Höhepunkte des Jahres 2015

## Januar

Mehr als 400 Teilnehmer kamen am 26. und 27. Januar 2015 zum 4. Jahrestreffen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung in Hamburg zusammen, bei dem unter anderem der Startschuss für das DZL-Mentoring-Programm fiel.



## Februar

Am 2. Februar 2015 richtete das DZL als Mitveranstalter den Parlamentarischen Abend der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung in Berlin aus. DZL-Wissenschaftler erläuterten den Besuchern konkrete Beispiele aus der translationalen Lungenforschung, unter anderem den Entwicklungsprozess des Wirkstoffs Riociguat, der bei Lungenhochdruck angewandt wird.

## März

Bundesgesundheitsminister Gröhe würdigte das DZL im Rahmen seines Grußwortes zum 56. DGP-Kongress als erfolgreichen Zusammenschluss translationaler Lungenforschung in Deutschland und für seine konsequente Nachwuchsförderung. Das DZL war mit zahlreichen Preisträgern, wissenschaftlichen Beiträgen und einem Informationsstand vertreten.



## April

Mit über 150 Besuchern erreichte die Veranstaltungsreihe „Patientenforum Lunge“ zu seiner 11. Veranstaltung zum Thema „COPD – Leben mit einer chronischen Erkrankung“ am DZL-Standort Großhansdorf einen Besucherrekord.

## Mai

Der neuartige Wirkstoff „SB010“ gegen allergisches Asthma wurde von DZL-Wissenschaftlern der Standorte Hannover und Marburg erfolgreich getestet. Die Forscher berichteten dazu in einer gemeinsamen Publikation im Fachjournal New England Journal of Medicine.

## Juni

Lungenexperten aus aller Welt trafen sich vom 25. bis 27. Juni 2015 zum 4. Internationalen Symposium des Deutschen Zentrums für Lungenforschung zum Thema „Frontiers in Chronic and Malignant Airways Disease“ in Heidelberg.

### Juli

Zur Behandlung einer Form des nicht-kleinzelligen Lungenkrebses wurde eine neuartige Therapieoption unter Mitwirkung eines DZL-Wissenschaftlers entwickelt und erfolgreich getestet. Die Arbeit wurde im Fachjournal New England Journal of Medicine veröffentlicht.

### August

Das Deutsche Zentrum für Lungenforschung reichte seinen Bericht zur Evaluierung der 1. Förderphase ein. Das internationale Gutachtergremium vergab dem DZL in der Folge Bestnoten für seine „enormen Fortschritte“ und „substantiellen Erfolge“ beim Kampf gegen weit verbreitete Atemwegserkrankungen.

### September

Das DZL zeigte beim Internationalen Kongress der European Respiratory Society vom 26. bis 30. September 2015 in Amsterdam erneut Präsenz und war mit zahlreichen Vortragenden, Preisträgern sowie einem Informationsstand auf der weltweit größten Lungenkonferenz vertreten.

### Oktober

Das DZL beteiligte sich an der gemeinsamen Veranstaltung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung auf dem World Health Summit am 13. Oktober 2015 in Berlin zum Thema der Aus- und Weiterbildung des klinischen translationalen Wissenschaftsnachwuchses.

### November

Zum 7. Diskussionsforum der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung trafen sich am 6. November 2015 die Sprecher und Geschäftsführer der DZG sowie Vertreter des BMBF zum gemeinsamen Austausch über strategische, infrastrukturelle und wissenschaftliche Themen.

### Dezember

Der DZL-Forscher Prof. Dr. Ardeschir Ghofrani und seine Kollegen vom Bayer-Konzern wurden durch Bundespräsident Joachim Gauck mit dem Deutschen Zukunftspreis 2015 für die Entwicklung des Wirkstoffs „Riociguat“ gegen Lungenhochdruck ausgezeichnet.



# Ausgewählte Preise und Auszeichnungen

Preisträger	Preis / Auszeichnung
<b>Prof. Dr. Roland Diel</b> Großhansdorf	Ernannt zum „Fellow of ERS“ (FERS)*
<b>Prof. Dr. H. Ardeschir Ghofrani</b> Gießen / Bad Nauheim	Deutscher Zukunftspreis, Preis des Bundespräsidenten für Technik und Innovation
<b>Dr. Christine Happle und Dr. Nico Lachmann</b> Hannover (Nachwuchswissenschaftler)	DGP**-Forschungspreis für eine herausragende Arbeit auf dem Gebiet der klinischen Forschung
<b>Prof. Dr. Rudolf M. Huber</b> München	Global Governor and Nominating Committee CHEST
<b>PD Dr. Sebastian Kobold</b> München	Habilitationspreis der Ludwig-Maximilians-Universität München
<b>Prof. Dr. Michael Kreuter</b> Heidelberg	Forschungspreis der Patienten-Selbsthilfeorganisation Lungenfibrose e. V. für eine herausragende Arbeit auf dem Gebiet der klinischen Forschung
<b>Dr. Lavinia Mägel</b> Hannover (Nachwuchswissenschaftlerin)	Preis der Deutschen Lungenstiftung e. V. für die beste experimentelle Doktorarbeit auf dem Gebiet der Pneumologie
<b>Prof. Dr. Ulrich A. Maus</b> Hannover	Forschungspreis der Patienten-Selbsthilfeorganisation Lungenfibrose e. V.
<b>Prof. Dr. Erika von Mutius</b> München	Ernannt zum „Fellow of ERS“ Annual Margaret Turner Warwick Respiratory Lecture 2015
<b>Prof. Dr. Antje Prasse</b> Hannover	ERS Research Award on Idiopathic Pulmonary Fibrosis
<b>Dr. Rajkumar Savai</b> Gießen / Bad Nauheim	ERS Sir John Vane Grant for Best Recent Publication in Pulmonary Vascular Research
<b>Dr. Soni Savai Pullamsetti</b> Bad Nauheim / Gießen	DGP-Forschungspreis für eine herausragende Arbeit auf dem Gebiet der Grundlagenforschung

(in alphabetischer Reihenfolge, \*ERS=European Respiratory Society (Die ERS verleiht die Auszeichnung „Fellow of ERS (FERS)“ an exzellente Lungenforscher und -Kliniker), \*\*DGP=Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.)

# 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 Grundlagenforschung und klinischer Forschung aller Partner, welche sich an den Indikationen und Bedürfnissen der Patienten orientiert. Diese enge Vernetzung und Erweiterung existierender Forschungsstrukturen ermöglicht einen schnelleren Transfer von Forschungsergebnissen in den klinischen Alltag (translationale Forschung). Langfristig

wird die strategische Zusammenarbeit führender Forscher in den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung die internationale Wettbewerbsfähigkeit des Forschungsstandorts Deutschland verbessern. Damit wird das Land attraktiver für junge Forscher aus Deutschland und der ganzen Welt.

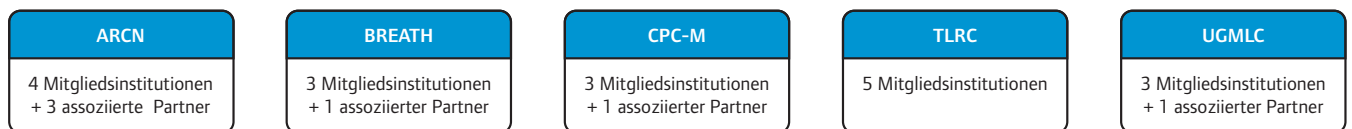
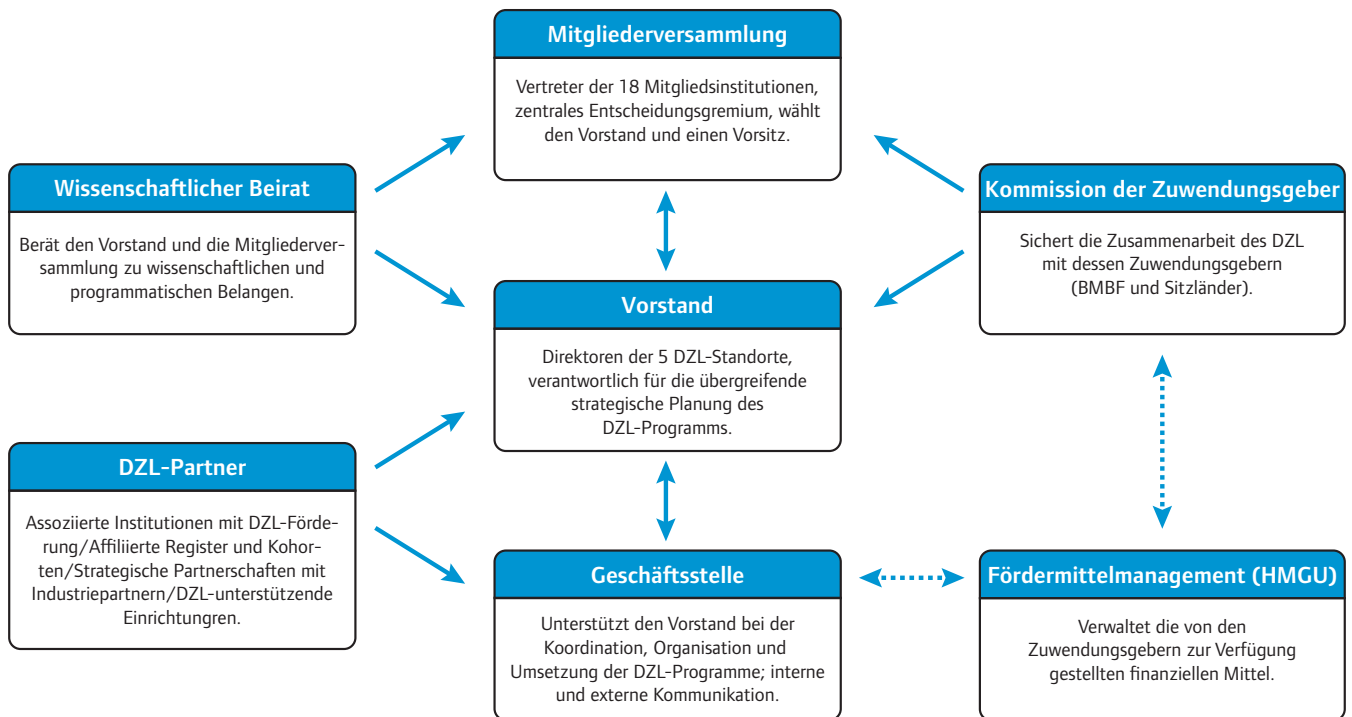
Im Jahr 2009 wurden das Deutsche Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) gegründet. 2011 sind vier weitere Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung hinzugekommen: Das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), das Deutsche Zentrum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

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



Gemeinsam informierten DZG-Sprecher und -Vertreter zu translationalen Forschungserfolgen bei einem Parlamentarischen Abend im Februar 2015 in Berlin.

# 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

- Dr. Christian Kalberlah, DZL-Geschäftsführer (seit März 2016; Dr. Sylvia Weißmann, kommissarische DZL-Geschäftsführerin von Juli 2015 bis Februar 2016; Megan Grether, PhD, DZL-Geschäftsführerin von September 2013 bis Juni 2015)
- 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)

### Peter M. Suter, MD

Akademien der Wissenschaften Schweiz, Centre Medical Universitaire, Université de Genève

## Leitung des Fördermittelmanagements

- Dr. Dorothe Burggraf – Finanzabteilung (Kaufmännisches Fördermittelmanagement)
- Dr. Stefan Echinger – Abteilung „Operations & Support“ (Wissenschaftliches Fördermittelmanagement, bis März 2016)

## Mitgliederversammlung

Derzeit gehören 18 Mitgliedsinstitutionen zum DZL. Darüber hinaus hat das DZL sechs assoziierte Partner (Stand August 2016).

## 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

#### DIREKTOR

Prof. Dr. Tobias Welte

## HEIDELBERG

### TRANSLATIONAL LUNG RESEARCH CENTER (TLRC)

Universitätsklinikum Heidelberg

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Thoraxklinik am

Universitätsklinikum Heidelberg

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

European Molecular Biology

Laboratory (EMBL)

#### DIREKTOR

Prof. Dr. Marcus A. Mall

Kiel  
Borstel  
Lübeck  
Großhansdorf

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

Pneumologisches Forschungsinstitut (PRI) an der LungenClinic  
Grosshansdorf

#### DIREKTOR

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

German COPD and Systemic Consequences – Comorbidities Network  
(COSYCONET)

#### DIREKTOR

Prof. Dr. Werner Seeger

Sprecher und Vorsitzender des DZL

## MÜNCHEN

### COMPREHENSIVE PNEUMOLOGY CENTER MUNICH (CPC-M)

Helmholtz Zentrum München – Deutsches

Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Ludwig-Maximilians-Universität München

Klinikum der Universität München

Asklepios Fachkliniken München-Gauting

#### DIREKTOR

Prof. Dr. Oliver Eickelberg

Grau dargestellt: assoziierte Partner des DZL



## DZL-Standort Borstel, Lübeck, Kiel, Großhansdorf Airway Research Center North (ARCN)

### Partnerinstitutionen des Standorts:

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

### Prof. Dr. Klaus F. Rabe



- Direktor des DZL-Standortes ARCN
- Medizinischer Direktor der LungenClinic Grosshansdorf
- Professor für Pneumologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
- Vorsitzender des Instituts für Lungenforschung (ILF)
- Präsident der European Respiratory Society (ERS) 2011/2012
- Fellow of ERS (FERS)
- 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  
+49 (0) 4102 601-2410

### Forschungsprofil

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

## DZL-Standort Hannover

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

#### Partnerinstitutionen des Standorts:

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

#### Prof. Dr. Tobias Welte



- Direktor des DZL-Standortes BREATH
- Vorsitzender der Deutschen Sepsis-Gesellschaft
- Sprecher des klinischen Studienzentrums der MHH Hannover (KS-MHH) (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)

#### Kontakt

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

#### Forschungsprofil

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

## DZL-Standort München

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

#### Partnerinstitutionen des Standorts:

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

#### Prof. Dr. 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)

#### Kontakt

DZL-Standortkoordinatorin, CPC-M:  
 Dr. Antje Brand  
 Comprehensive Pneumology Center (CPC-M),  
 Helmholtz Zentrum München  
 antje.brand@helmholtz-muenchen.de  
 +49 (0)89 3187-4698

#### Forschungsprofil

Im Comprehensive Pneumology Center München (CPC-M) haben sich das Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, die Ludwig-Maximilians-Universität mit ihrer Universitätsklinik und die Asklepios Fachkliniken München-Gauting zu einem der weltweit größten Zentren für die translationale Erforschung chronischer Lungenerkrankungen zusammengeschlossen. Das Helmholtz Zentrum München besitzt renommierte Expertise in der Verbindung von Grundlagenforschung und angewandter medizinischer Forschung. Die Ludwig-Maximilians-Universität ist eine der 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)“ und „Asthma und Allergien“. Als wichtige Verbindung zwischen klinischer und grundlagenorientierter Forschung betreibt das CPC-M eine Forschungsambulanz. Hier arbeiten Kliniker und Wissenschaftler eng zusammen, um Forschungsergebnisse und therapeutische Ansätze zu verbinden. Die Deutsch-Französische Lungenschule sowie das CPC-Graduiertenprogramm „Lung Biology and Disease“ werden von München aus koordiniert. Zudem ist das CPC-M Sitz des Lungeninformationsdienstes ([www.lungeninformationsdienst.de](http://www.lungeninformationsdienst.de)), welcher lungenrelevante Themen für Patienten und die breite Öffentlichkeit aufbereitet und zur Verfügung stellt.

## DZL-Standort Heidelberg

### Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC)

#### Partnerinstitutionen des Standorts:

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

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



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

#### Kontakt

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

#### Forschungsprofil

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

## DZL-Standort Giessen, Marburg, Bad Nauheim

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

#### Partnerinstitutionen des Standorts:

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

#### Prof. Dr. Werner Seeger



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

#### Kontakt

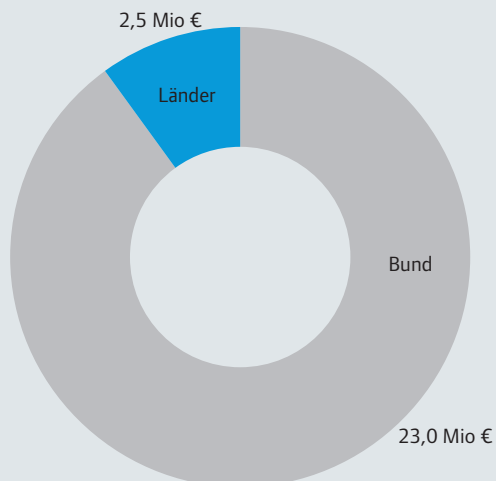
DZL-Standortkoordinatorin, UGMLC:  
 Dr. Sylvia Weißmann  
 Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC)  
 Excellence Cluster Cardio-Pulmonary System (ECCPS)  
 Sylvia.weissmann@ugmlc.de  
 +49 (0)641 99-42411

#### Forschungsprofil

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

# Finanzen und Personal

## Gesamtfinanzierung 2015



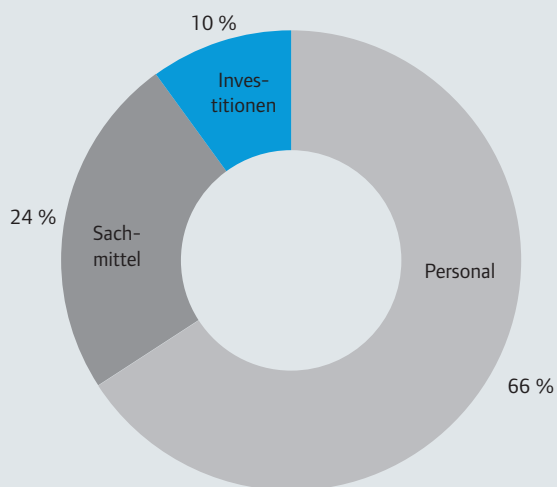
## Gesamtfinanzierung 2015 (Stand Juli 2016)

Das DZL wurde im Jahr 2015 mit insgesamt 25,5 Millionen Euro gefördert. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) stellte 90% dieser Mittel zur Verfügung; die verbleibenden 10% trugen die Bundesländer, in denen die DZL-Standortverbände ansässig sind. Innerhalb der acht von DZL-Wissenschaftlern untersuchten Krankheitsgebieten wurden mehr als 50 große Forschungsprojekte unterstützt. Die Finanzverwaltung übernimmt das DZL-Fördermittelmanagement am Helmholtz Zentrum München, welches die Projektgelder an die verschiedenen Partnerinstitutionen weiterleitet.

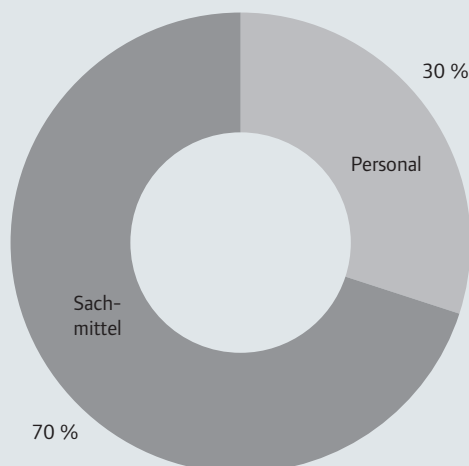
## Kostenaufteilung DZL-Ausgaben 2015 (Stand Juli 2016)

Der Verein DZL e. V. wird durch Mitgliedsbeiträge der zugehörigen Institutionen finanziert. Wie in den Vorjahren stand in 2015 ein Budget von 325.000 € zur Verfügung. Der Jahresabschluss und der Ergebnisbericht für das Jahr 2015 wurden vom Steuer- und Rechtsanwaltsbüro Haas & Haas (Gießen) angefertigt.

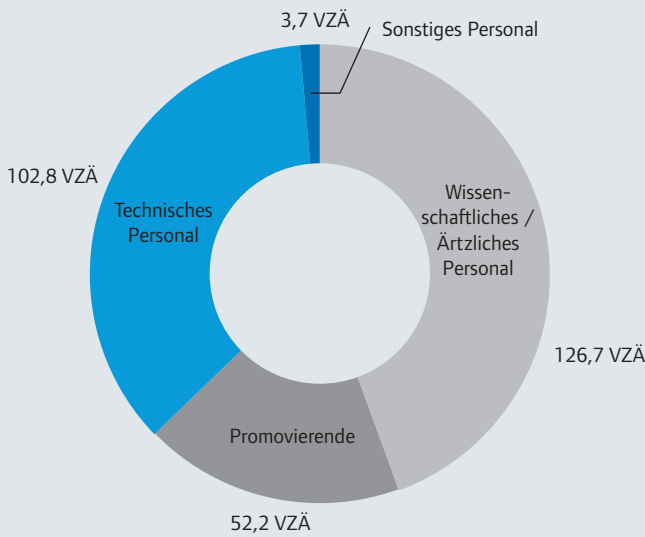
### Kostenaufteilung: DZL-Ausgaben 2015



### Kostenaufstellung: Ausgaben des DZL e.V. 2015

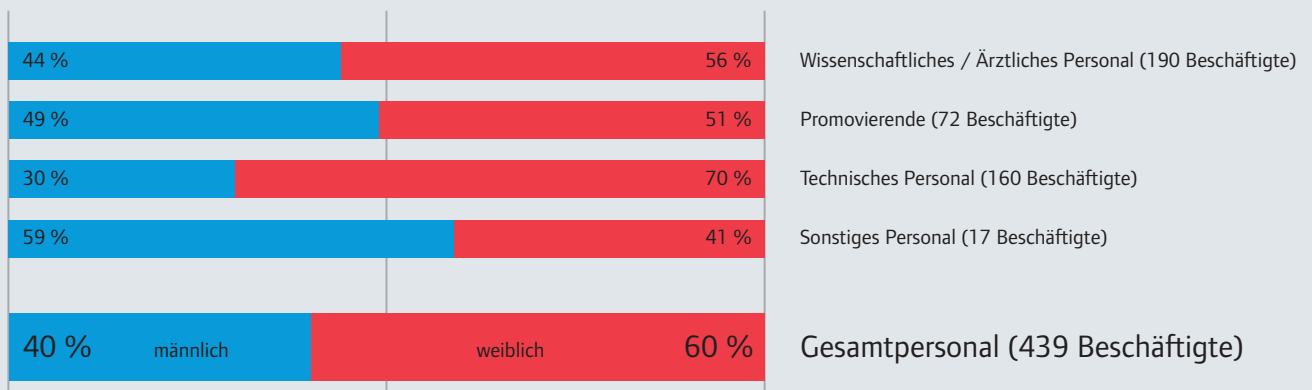


### Personal und Gleichstellung

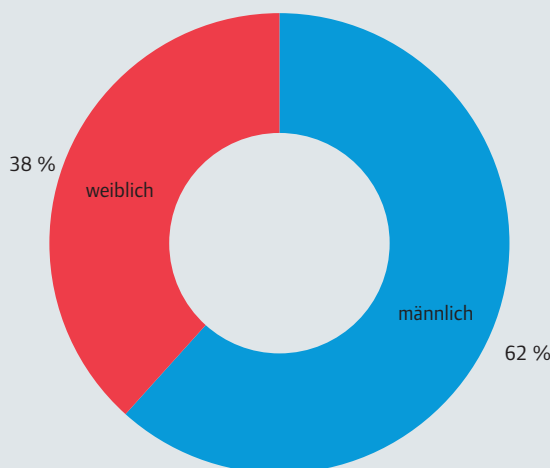


### Personal und Gleichstellung 2015

Im Jahr 2015 erhielten 439 Beschäftigte (285,4 Vollzeitäquivalente, VZA) der fünf Standortverbände Unterstützung durch DZL-Gelder. Verglichen mit dem Vorjahr sind dies 100 Personen mehr. Von den 439 Beschäftigten sind 263 Frauen (60% des Gesamtpersonals).



### Professuren und Nachwuchsgruppenleitungen



### Professuren und Nachwuchsgruppenleitungen DZL 2015

Im Jahr 2015 wurden aus DZL-Mitteln 13 Professuren und Nachwuchsgruppenleitungen finanziert, fünf der Stellen sind mit Frauen besetzt (38%).





## 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](mailto:contact@dzl.de), Homepage: [www.dzl.de](http://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. Christian Kalberlah (seit März 2016; 07/2015–02/2016: Dr. Sylvia Weißmann, kommissarisch;  
09/2012–06/2015: Megan Grether, PhD)

### Redakteure/Autoren

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

### Projektmanagement/Recherche

Dr. Christian Kalberlah, Sabine Baumgarten, M. A.

### Bildnachweise

Wenn im Folgenden nicht näher bezeichnet: DZL/DZL-Partnerinstitutionen; Coverbild: fotolia/Sergey Nivens (Urheber); S. 3: iStock; S. 11: E. Shambroom (ARCN); S. 35: mit freundlicher Genehmigung der American Association for Cancer Research, aus: Schneider MA, Granzow M, Warth A, Schnabel PA, Thomas M, Herth FJF, Dienemann H, Muley T, Meister M. Glycodelin: A new Biomarker with Immunomodulatory Functions in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2015, 21(15):3529-40, doi: 10.1158/1078-0432; S. 42: mit freundlicher Genehmigung der American Thoracic Society, Copyright 2016 American Thoracic Society, aus: Lutz D, Gazdhar A, Lopez-Rodriguez E, Ruppert C, Mahavadi P, Günther A, Klepetko W, Bates JH, Smith B, Geiser T, Ochs M, Knudsen L. Alveolar derecruitment and collapse induration as crucial mechanisms in lung injury and brosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2015, 52:232-243, doi: 10.1165/rcmb.2014-0078OC. Das *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* ist ein offizielles Journal der American Thoracic Society; S. 44: fotolia/Science RF (Urheber); S. 51: fotolia/alotofpeople; S. 54: Till Budde; S. 56, links unten: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.; S. 57, rechts unten: Rolf K. Wegst; S. 59: Till Budde.

### Genderhinweis

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

### Das DZL wird gefördert von:



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT,  
FORSCHUNG UND KUNST



Niedersächsisches Ministerium  
für Wissenschaft und Kultur

Bayerisches Staatsministerium für  
Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst



HESSEN



Hessisches Ministerium  
für Wissenschaft und Kunst



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



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

**Geschäftsstelle**

Aulweg 130 | D-35392 Giessen

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

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

© August 2016